

Departement für Pferde
Abteilung Anästhesiologie
der Vetsuisse-Fakultät Universität Zürich

Direktor: Prof. Dr. med. vet. Anton Fürst
Arbeit unter Leitung von Frau Dr. med. vet. Karin Kalchofner Guerrero

**Vergleichende Untersuchung des peri- und postoperativen Schmerzverhaltens
nach Einsatz von Metamizol und Carprofen bei der Kastration von Hündinnen.**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der
Vetsuisse-Fakultät Universität Zürich

vorgelegt von
Regula Wuhrmann
Tierärztin
von Meilen (ZH)

genehmigt auf Antrag von
Prof. Dr. med. vet. PhD Regula Bettschart-Wolfensberger, Referentin
Prof. Dr. med. vet. Hanspeter Nägeli, Korreferent

Zürich, 2012

Meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

1. Zusammenfassung	2
2. Summary	3
3. Einleitung und Zielsetzung	4
4. Literaturübersicht	5
4.1 Perioperativer Einsatz von Schmerzmitteln beim Hund	5
4.2 Nichtsteroidale Entzündungshemmer	7
4.2.1 Metamizol	10
4.2.2 Carprofen	22
4.3 Schmerzbeurteilung in der Veterinärmedizin	29
4.3.1 Einfache beschreibende Schmerzskala, Numerische Beurteilungsskala und Visuelle Analoge Schmerzskala	30
4.3.2 Zusammengesetzte Schmerzskalen (Glasgow Composite Measure Pain Scale)	31
4.3.3 Dynamische und Interaktive Visuelle Analoge Schmerzskala	33
4.3.4 Druckreizschwellenmessung	33
5. Material und Methoden	35
5.1 Patientengut	35
5.2 Studienaufbau	35
5.3 Ausgangswerte	36
5.4 Verabreichung der Medikamente	36
5.5 Wirkspiegelbestimmung	37
5.6 Anästhesie und Operation	38
5.7 Postoperative Überwachung	41
5.7.1 Beurteilung der Sedation	41
5.7.2 Beurteilung der Schmerzen	41
5.7.3 Vitalparameter	45
5.7.4 Abschlussuntersuchung der Hunde	46
5.8 Statistik	46
6. Resultate	47
6.1 Patientengut	47
6.2 Intraoperative Überwachung	48
6.3 Postoperative Überwachung	49
6.3.1 Beurteilung der Sedation	49
6.3.2 Beurteilung der Schmerzen	50
6.4 Vitalparameter	55
6.5 Serumspiegel	57
6.6 „Rescue Drugs“	63
6.7 Komplikationen	63
6.8 Abschlussuntersuchung	64
6.9 Kontrolluntersuchung	65
7. Diskussion	66
8. Literaturverzeichnis	75
9. Curriculum Vitae	94
10. Danksagung	95

1. Zusammenfassung

In dieser Studie wurde eine neue Metamizoltablette mit Carprofentabletten verglichen für die postoperative Schmerztherapie nach Ovariohysterektomie (OHE) beim Hund. Dreiundzwanzig Hündinnen wurden zufällig zugeteilt: Gruppe M erhielt Metamizol (50 mg/kg per os (p.o.)), Gruppe C Carprofen (4 mg/kg p.o.), je eine Stunde präoperativ sowie 24 und 48 Stunden danach. Die Sedations- und Schmerzüberwachung wurde 0,5, 1, 2, 4, 8, 12, 18, 21, 24, 36, 45, 60 und 70 Stunden nach Anästhesieende von einer verblindeten Beobachterin durchgeführt. Dazu wurde eine Sedationskala sowie drei verschiedene Schmerzskalen (VAS, CMPS-SF, DIVAS) und ein Druckreizschwellenmessgerät verwendet. Wurden gewisse Punktzahlen überschritten, so wurde als zusätzliches Schmerzmittel Methadon (0,3 mg/kg intramuskulär (i.m.)) verabreicht. Vor, sowie 4, 6, 12, 16, 20 und 24 Stunden nach der ersten Applikation der Testsubstanz wurde eine venöse Blutprobe zur Bestimmung der Plasmaspiegel der Testsubstanzen entnommen.

Eine halbe Stunde nach Anästhesieende zeigten die Hunde der Gruppe M stärkere Schmerzen und waren weniger sediert als die Hunde der Gruppe C. Drei Hunde (2 Gruppe C, 1 Gruppe M) benötigten zusätzlich Methadon. Vier Hunde aus der Metamizolgruppe erbrachen postoperativ.

Beide Medikamente führten zu einer adäquaten Analgesie in der postoperativen Phase nach OHE beim Hund. Die Dauer der Analgesie war vergleichbar zwischen den Gruppen. Bei 40% der Hunde der Metamizolgruppe trat postoperatives Erbrechen auf.

2. Summary

The aim of this study was to compare a new peroral formulation of metamizole with commercially available carprofen in dogs for postoperative analgesia after ovario-hysterectomy (OHE).

Twenty-three dogs were randomly assigned to one of two groups: animals of group M received metamizole (50 mg/kg p.o.), and dogs of group C received carprofen (4 mg/kg p.o.) one hour before anaesthetic induction and after 24 and 48 hours. One blinded observer assessed postoperative sedation and analgesia. Sedation was assessed using a numerical sedation score and analgesia with a visual analogue scale (VAS), a composite measure pain scale (CMPS-SF), a dynamic and interactive visual analogue scale (DIVAS), and a mechanical wound threshold measurement device at 0.5, 1, 2, 4, 8, 12, 18, 21, 24, 36, 45, 60 and 70 hours after the end of anaesthesia. Methadone (0.3 mg/kg i.m.) was administered for rescue analgesia. Venous blood samples were collected before and 4, 6, 12, 16, 20 und 24 hours after first application to quantify plasma levels of test drugs.

Thirty minutes after the end of anaesthesia dogs in group M showed higher pain scores in CMPS-SF and were less sedated than dogs of the group C.

Three dogs required rescue methadone (1/ group M, 2/ group C). Four dogs of group M group vomited postoperatively.

Both drugs provided adequate analgesia for postoperative analgesia in dogs undergoing OHE. Duration of analgesia was found to be equal for both groups. Vomiting occurred in 40 % of dogs in group M.

3. Einleitung und Zielsetzung

Die Schmerztherapie nimmt einen zentralen Platz in der Veterinärmedizin ein. Die Lebenserwartung unsere Haustiere ist in den vergangenen Jahren dank verbesserter medizinischer Versorgung deutlich gestiegen. Geriatrische Patienten leiden oft an chronischen, degenerativen Erkrankungen, welche die Langzeitapplikation von Schmerzmitteln erforderlich machen. Zur kurz- wie auch zur langfristigen Schmerztherapie werden häufig nichtsteroidale Entzündungshemmer (NSAID) eingesetzt. Verschiedene Wirkstoffe sind für Tiere zugelassen. Sie unterscheiden sich teilweise in ihrer Wirkweise, verursachen aber alle ähnliche Nebenwirkungen. Bekannt sind vor allem gastrointestinale Nebenwirkungen wie Erbrechen und Durchfall, aber auch die Nierenfunktion sowie die Blutgerinnung können durch NSAID gestört werden.

Im Vergleich dazu soll Metamizol, ein atypisches NSAID, weniger Nebenwirkungen verursachen. Metamizol ist beim Hund als Injektionslösung zugelassen. Für den Menschen gibt es schon seit langem Metamizoltabletten mit einer analgetischen Wirkdauer von ungefähr sechs Stunden. Da beim Tier die Besitzercompliance bei einer weniger häufigen Applikation nachgewiesenermaßen besser ist, wurde eine sogenannte „Slow-Release“-Tablettenformulierung für den Hund entwickelt.

Die neue Formulierung wurde bis anhin erst in experimentellen Studien mit gesunden Hunden getestet. In der vorliegenden Studie wurde die neue Tablettenformulierung erstmals bei klinischen Patienten im Rahmen von Ovariohysterektomien getestet. Für die Vergleichsgruppe wurde das sehr häufig verwendete NSAID Carprofen gewählt. Die Hauptinteressen der Studie galten der analgetischen Wirksamkeit und Wirkdauer, sowie den auftretenden Nebenwirkungen.

4. Literaturübersicht

4.1 Perioperativer Einsatz von Schmerzmitteln beim Hund

Der Einsatz von Schmerzmitteln ist heutzutage ein wichtiger Bestandteil der tierärztlichen Praxis. Ethische und medizinische Überlegungen sind die wichtigsten Gründe für den Einsatz von Schmerzmitteln (Hugonnard et al. 2004). Ob Schmerzmittel eingesetzt werden, hängt stark vom jeweiligen Eingriff ab. Auch zwischen verschiedenen Ländern zeigen sich grosse Unterschiede. So erhielten laut einer kanadischen Umfrage 83.9% der Hunde nach orthopädischen Eingriffen Schmerzmittel, nach Ovariohysterektomien hingegen nur 12.6% (Dohoo und Dohoo 1996). Laut einer Umfrage unter australischen Tierärzten bekamen nur 6% der Hunde nach Ovariohysterektomie ein Analgetikum verabreicht (Watson et al. 1996). In einer französischen Studie wurden 17.2% der Tiere nach einer Kastration analgetisch versorgt (Hugonnard et al. 2004). Eine Studie in Grossbritannien zeigte, dass 97% der Patienten nach orthopädischen Eingriffen Schmerzmittel erhielten, während nach Ovariohysterektomien nur 53% der Tiere analgetisch versorgt wurden (Capner et al. 1999). Weibliche Tierärzte sowie Tiermediziner, deren Studienabschluss noch nicht allzu lange zurückliegt, verabreichen tendenziell häufiger Schmerzmittel als männliche Tierärzte und Veterinäre, welche schon länger im Beruf arbeiten (Dohoo und Dohoo 1996; Capner et al. 1999; Hugonnard et al. 2004). Je weiter der Studienabschluss zurückliegt, desto geringer werden die Schmerzen nach einer Operation eingeschätzt (Capner et al. 1999). Ebenso sind Praxen mit Tierpflegepersonal grosszügiger bei der Applikation von Analgetika als Praxen ohne Tierpfleger. Die postoperative Betreuung der Tiere durch Pflegepersonal führt zu einer besseren Kontrolle der Tiere und deren Schmerzhaftigkeit (Dohoo und Dohoo 1996). Eine andere Studie fand hingegen keinen Einfluss von Tierpflegepersonal auf die analgetische Versorgung der Patienten (Hugonnard et al. 2004).

Viele Tierärzte sind verunsichert was das Erkennen von Schmerzen und deren Therapie angeht. Über die Hälfte der Veterinärmediziner in einer französischen Studie fühlte sich ungenügend ausgebildet um die Schmerzen ihrer Patienten korrekt quantifizieren und adäquat behandeln zu können. Gründe für die restriktive Anwendung von Analgetika sind vor allem Schwierigkeiten in der Erkennung von Schmerzen

(58.3%), ungenügende Kenntnisse über Analgetika und deren Anwendung (41.7%) und die Angst vor Nebenwirkungen (30%). Fehlendes Bewusstsein für die Schmerzempfindung der Patienten (18.3%), sowie Angst vor der Unterdrückung der Schutzreflexe (15%) sind weitere Punkte, welche zu ungenügender Schmerztherapie führen können (Hugonnard et al. 2004).

Die Kastration der Hündin ist einer der am häufigsten durchgeführten Eingriffe in der veterinärmedizinischen Praxis. Es sind zwei verschiedene Methoden zur Kastration der Hündin beschrieben. Bei der Ovariectomie (OE) werden die Eierstöcke entfernt, während bei der Ovariohysterektomie (OHE) sowohl die Eierstöcke als auch die Gebärmutter entfernt werden. Das durch die Operation hervorgerufene Gewebetrauma führt zu einer Entzündungsreaktion und diese verursacht Schmerzen.

In der Regel werden die Hündinnen noch am Tag der Operation nach Hause entlassen. Um eine gute Analgesie zu gewährleisten, werden dem Besitzer Analgetika, meist NSAID, mit nach Hause gegeben. Medikamente in Tablettenform sind die einfachste und für den Besitzer oft die einzige Möglichkeit Schmerzmittel zu verabreichen. Um eine möglichst gute Besitzercompliance (Therapietreue; korrekte Anwendung von Medikamenten nach Vorschrift des Arztes) zu erreichen, ist es von grosser Bedeutung, dass sich der Tierarzt genügend Zeit nimmt um den Tierbesitzer aufzuklären, wie essentiell die Medikation für sein Tier ist (Grave und Tanem 1999). Studien betreffend Besitzercompliance wurden bisher vor allem bezüglich Antibiotikaverabreichung durchgeführt. Barter et al. (1996) untersuchten die Besitzercompliance für zwei Mal tägliche (BID) oder drei Mal tägliche (TID) Antibiotikaapplikation beim Hund. Beide Besitzergruppen verabreichten durchschnittlich 84% der verschriebenen Tabletten. Die richtige Anzahl täglicher Dosen wurde in der BID Gruppe an 56% der Tage und in der TID Gruppe an 59% der Tage erreicht. Unterschiede gab es jedoch beim optimalen Dosierungsintervall. Die BID Gruppe verabreichte 43% der Tabletten zum optimalen Zeitpunkt, während dies bei der TID Gruppe nur bei 22% der Fall war. Problematisch schienen längere Besitzerabwesenheiten im Verlauf des Tages zu sein. In der Humanmedizin wurde die höchste Compliance mit einer einmal täglichen Tablettenapplikation (SID) im Vergleich zu BID und TID Applikationen erreicht (Pullar et al. 1988). Es darf angenommen werden, dass dies auch für den Tierbesitzer gilt.

4.2 Nichtsteroidale Entzündungshemmer

Die grosse Gruppe der Nicht-Opioid-Analgetika oder nichtsteroidalen Entzündungshemmer (non-steroidal antiinflammatory drugs, NSAID) kann in drei Gruppen eingeteilt werden (Abb. 1; Illes und Allgaier 2005):

Saure antipyretisch-antiphlogistische Analgetika wie Carprofen, Acetylsalicylsäure, Ibuprofen oder Diclofenac haben eine geringe Wasserlöslichkeit und eine hohe Plasmaproteinbindung, wodurch sie an Plasmaproteine gebunden ins entzündete Gewebe gelangen. Auf Grund des tiefen pH-Wertes im entzündeten Gewebe dissoziieren sie dort vom Plasmaprotein und reichern sich gemäss Ionenfallenprinzip im alkalischeren Intrazellulärraum an.

Nicht-saure antipyretische Analgetika wie Metamizol und Paracetamol weisen eine geringe Plasmaproteinbindung und eine hohe Wasserlöslichkeit auf. Deshalb reichern sie sich nicht im entzündeten Gewebe an und wirken nicht antiphlogistisch. Sie werden auf Grund ihres analgetischen und antipyretischen Potentials jedoch oft eingesetzt.

Analgetika ohne antipyretisch-antiphlogistische Wirkung sind Flupirtin und Nefopam. In der Schweiz gibt es für beide Wirkstoffe weder für den Menschen noch für Tiere zugelassene Präparate.

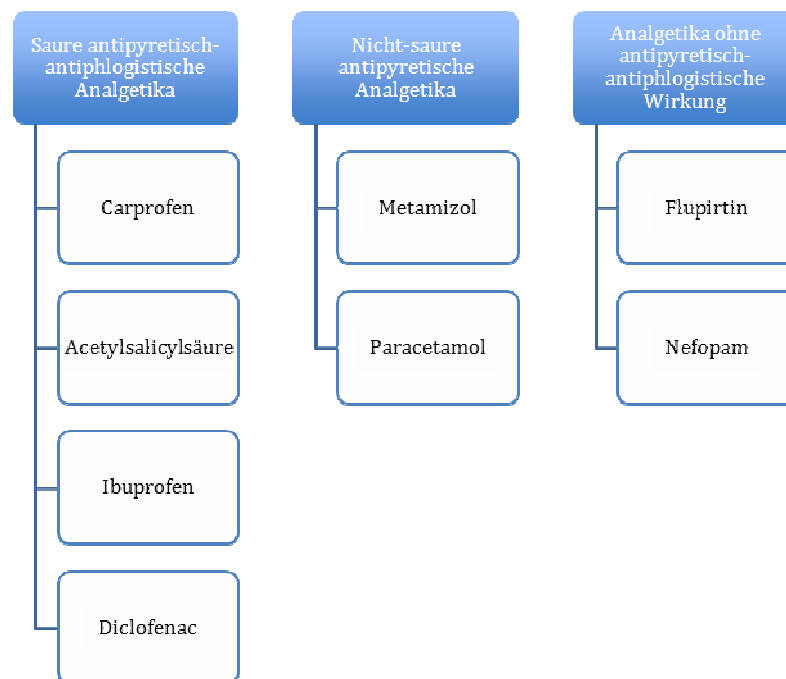


Abbildung 1: Nichtsteroidale Entzündungshemmer werden anhand ihrer Wirkungen in drei Gruppen eingeteilt (Illes und Allgaier 2005).

Die klassische Wirkweise der NSAID besteht in der Hemmung des Enzyms Cyclooxygenase. Dieses blockiert in der Entzündungskaskade die Umwandlung von Arachidonsäure zu Prostaglandinen und anderen Eicosanoiden (Abb. 2). Verschiedene Isoenzyme der Cyclooxygenase sind bekannt. Die Cyclooxygenase 1 (COX-1) wird in vielen Körpergeweben konstitutiv exprimiert und ist als sogenanntes „House keeping“-Enzym für die physiologischen Funktionen der Gewebe mitverantwortlich. COX-1 stimuliert die Mucus- und Bikarbonatsekretion im Magen und sorgt somit für den Schutz der gastrischen Schleimhaut vor der Magensäure. Die Bildung von Thromboxan und damit verbunden die Aggregation der Thrombozyten wird ebenfalls durch COX-1 gesteuert. Für die gastrointestinalen Nebenwirkungen der NSAID scheint vor allem die COX-1 Hemmung verantwortlich zu sein. Selektive Cyclooxygenase 2 (COX-2) Hemmer werden mit weniger gastrointestinalen Nebenwirkungen assoziiert (Sostres et al. 2010).

Die COX-2 wird jedoch auch in einigen Geweben wie dem zentralen Nervensystem und in der Niere konstitutiv exprimiert. Der renale Blutfluss wird mit Hilfe von Prostaglandinen reguliert (Gambaro und Perazella 2003). Wird die COX-2 medikamentös gehemmt, ist die Autoregulation des renalen Blutflusses eingeschränkt, was insbe-

sondere bei Patienten in unphysiologischem Kreislaufzustand (z.B. Hypovolämie, Schock, Herzversagen) zu einer verminderten Nierenperfusion und somit zu Nierenschädigungen führen kann. Selektive COX-2-Hemmer sind im Bezug auf Nephrotoxizität nicht sicherer als nichtselektive COX-Hemmer.

Über die konstitutiven Wirkungen von COX-2 ist noch vieles unbekannt. Die COX-2 Expression wird durch proinflammatorische Cytokine, bakterielle Lipopolysaccharide und Tumornekrosefaktor in allen Geweben induziert. Die entstehenden Prostaglandine sind für die Entzündungsreaktion und den Schmerz verantwortlich.

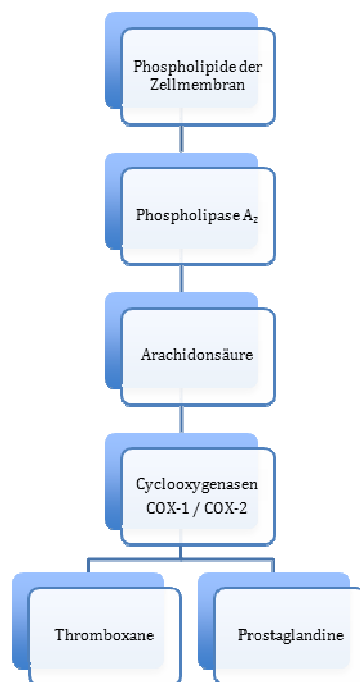


Abbildung 2: Darstellung der Bildung der Thromboxane und Prostaglandine aus den Phospholipiden der Zellmembran mittels der Enzyme Phospholipase A₂ und den Cyclooxygenasen 1 und 2 (nach Löscher 2010).

Beim Hund ist eine Spleissvariante der COX-1 bekannt. Die Cyclooxygenase 3 (COX-3) ist eine Spleissvariante der COX-1, welche in ihrer mRNA im Gegensatz zu COX-1 das Intron-1 beibehält und vor allem im Gehirn und im Herzen exprimiert wird (Chandrasekharan et al. 2002; Simmons et al. 2005). Möglicherweise beruht die fiebersenkende und schmerzlindernde Wirkung verschiedener NSAID, wie zum Beispiel die des Metamizol, auf einer zentralen Hemmung der COX-3 (Chandrasekharan et al. 2002).

4.2.1 Metamizol

4.2.1.1 Chemische Eigenschaften

Metamizol, auch bekannt als Novaminsulfonsäure und im englischen Sprachraum als Dipyrone, gehört zur Gruppe der Pyrazolonderivate und ist sehr gut wasserlöslich (Berger 1976). Die chemische Struktur ist in Abbildung 3 ersichtlich.

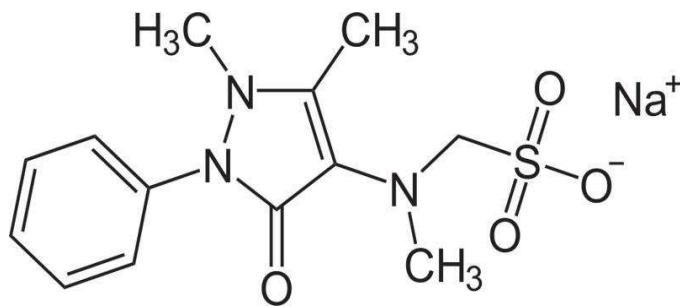


Abbildung 3: Chemische Formel von Metamizol (Campos et al. 1999)

4.2.1.2 Pharmakokinetik

Nach Aufnahme von Metamizol wird dieses rasch hydrolisiert und vor allem in das aktive 4-Methyl-amino-antipyrin (MAA) umgewandelt. MAA wird weiter in den Endmetaboliten 4-Formyl-amino-antipyrin (FAA) und in das aktive 4-Amino-antipyrin (AA) metabolisiert. Anschliessend wird AA acetyliert in das inaktive 4-Acetyl-amino-antipyrin (AAA) (Abb. 4; Levy et al. 1995; Pierre et al. 2007).

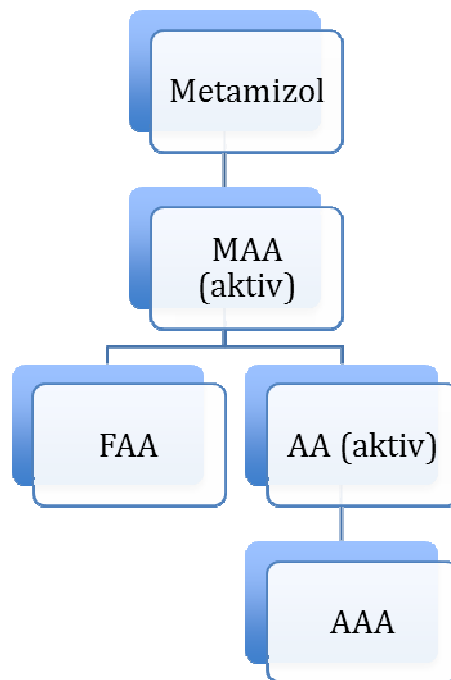


Abbildung 4: Metamizol und seine Metaboliten (Abbildung nach Levy et al. 1995)

Metamizol wird schnell metabolisiert. In künstlichem Magensaft liess sich bereits nach einer Stunde kein Metamizol mehr nachweisen, fast 100% des inkubierten Metamizols waren schon in MAA umgewandelt. Bei Perfusionsversuchen mit isolierten Rattenlebern konnte nach einem Durchlauf kein Metamizol mehr nachgewiesen werden, sondern nur noch die Metabolite MAA, AA und AAA. Bei den weiteren Durchläufen verringerte sich der Anteil von MAA, während seine beiden Metaboliten AA und AAA anstiegen (Weiss et al. 1974). Beim Menschen konnten nach oraler Gabe im Serum und im Urin nur die Metamizolmetaboliten, nicht aber die Muttersubstanz nachgewiesen werden (Weiss et al. 1974, Vlahov et al. 1990). Die Plasmaproteinbindung der Metaboliten beträgt beim Menschen 57.6% bei MAA, 47.9% bei AA, 17.8% bei FAA und 14.2% bei AAA (Zylber-Katz et al. 1985).

In einer Studie mit radioaktiv markiertem Metamizol (^{14}C -Novalgin) wurde beim Hund die maximale Konzentration an Radioaktivität im Blut 1.5 bis 2 Stunden nach oraler Verabreichung erreicht (Christ et al. 1973). Nach oraler Applikation von 50 mg/kg radioaktiv markiertem Metamizol wurde eine maximale Blutkonzentration von 40 $\mu\text{g/ml}$ gemessen. Die Resorption betrug fast 100% und erfolgte so schnell, dass 30 Minuten nach Applikation schon 59-63% der Maximalkonzentrationen erreicht waren. Die Halbwertszeit nach oraler Gabe beträgt beim Hund ungefähr 4.4 Stunden.

Nach intravenöser Applikation wurde für die Extravasations- und die initiale Verteilungsphase ungefähr eine Minute berechnet. Fünf Minuten nach Injektion wurden nur noch 13% der initialen Radioaktivität im Blut gemessen.

Nach rektaler Applikation wurde eine langsamere und ungleichmässige Aufnahme festgestellt, welche beim Hund nur 50% des Resorptionsumfangs, verglichen mit der oralen Applikation, erreichte.

Eine Humanstudie verglich die Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmaspiegel nach oraler Verabreichung von Metamizol auf nüchternen Magen oder bei Einnahme nach dem Frühstück. Der Maximalspiegel trat bei Einnahme nach dem Frühstück leicht verzögert ein (Flusser et al. 1988).

In einer Studie von Christ et al. (1973) erfolgte die Ausscheidung von Metamizol beim Hund nach oraler Gabe zu 84% über den Urin, der Rest über den Kot. Nach 24 Stunden waren ungefähr 90% des Metamizols ausgeschieden. Das Metamizol verteilte sich gleichmässig über die verschiedenen Organe und Gewebe und die gemessenen Wirkstoffspiegel waren zwei Stunden nach oraler Gabe nur leicht unter jenen der Blutkonzentration. Einzig in Leber und Niere wurden höhere Konzentrationen als im Blut gemessen.

Alle vier Metaboliten von Metamizol passieren die Bluthirnschranke und können in der Zerebrospinalflüssigkeit nachgewiesen werden. Die Konzentrationen im Liquor steigen etwas verzögert an, entsprechen aber den Plasmaspiegeln (Cohen et al. 1998).

4.2.1.3 Wirkungen

Zentrale analgetische Wirkung

Eine zentrale Wirkung des Metamizols wurde nachgewiesen (Vazquez et al. 2007). Die bei Entzündungsvorgängen gesteigerte spinale Reaktion auf mechanische Stimulation konnte bei Ratten durch die Injektion von Metamizol in die graue Substanz des Rückenmarks beeinflusst werden. Die präemptive Applikation von Metamizol konnte einer zentralen Sensibilisierung entgegenwirken. Wurde Metamizol in die

graue Substanz injiziert nachdem eine zentrale Sensibilisierung stattgefunden hatte, wurden die erhöhten neuronalen Antworten auf mechanische Stimuli stark unterdrückt. Der Effekt von Metamizol in der grauen Substanz des Rückenmarks bei der Ratte hielt ungefähr eine Stunde an.

Bei der Ratte wurde nach intravenösem Metamizol eine dosisabhängige Reduktion der „wind-up“ Kurve und somit eine zentrale Wirkung von Metamizol nachgewiesen (Mazario et al. 1999).

Tortorici et al. (2000) injizierten Metamizol in die periaqueduktale graue Substanz (PAG) bei der wachen Ratte und zeigten, dass dies zu Antinozizeption in ähnlicher Weise wie bei der Injektion von Morphin in die PAG führt. Bei wiederholter Applikation konnte eine Toleranzentwicklung beobachtet werden. Interessanterweise waren Ratten mit Metamizoltoleranz auch kreuztolerant gegenüber Morphin. Die antinozizeptive Wirkung von Metamizol konnte zum Teil durch die Injektion von Naloxon an gleicher Stelle in die PAG, durch intravenöses Naloxon oder Naloxoninjektion ins ventromediale Rückenmark aufgehoben werden (Tortorici et al. 1996, Vasquez et al. 2000). In einer anderen Studie mit Ratten wurde die antinozizeptive Wirkung von intraperitoneal (i.p.) injiziertem Metamizol nicht durch intraperitoneal injiziertes Naloxon beeinflusst (Beirith et al. 1998). Taylor et al. (1998) konnten mit Naloxon die analgetische Wirkung aus einer Kombination von intraperitoneal appliziertem Metamizol und Morphin bei der Maus nicht antagonisieren, wohl aber von Morphin alleine. Wurde Cholecystkinin (CCK) in die PAG injiziert, konnte dadurch die antinozizeptive Wirkung von Metamizol verhindert werden. CCK hemmt die antinozizeptive Wirkung von exogenen und endogenen Opioiden in ähnlicher Weise. Die Metamizoltoleranz und die daraus resultierende Kreuztoleranz gegen Morphin konnte durch Proglumid, einen Cholecystkininantagonist, reversiert werden (Tortorici et al. 2004).

In einer Humanstudie von Tempel et al. (1996) wurde ein morphinsparender Effekt durch Koapplikation von intravenösem Metamizol gefunden. Die Morphin-Metamizolgruppe zeigte jedoch öfter Erbrechen und/oder Übelkeit (4/53) als die Morphin-Placebogruppe (1/50). In einer anderen Humanstudie mit Selbstdispensation von Buprenorphin zusätzlich zu Metamizol oder Placebo verabreichten sich die Patienten 67% weniger Buprenorphin, wenn sie Metamizol anstatt Placebo erhielten. Die Inzidenz von Erbrechen und Übelkeit lag bei dieser Studie bei 50% in der Metamizol- und bei 47% in der Placebogruppe (Steffen et al. 1997). Bei humanen Krebspatienten-

ten wurde eine bessere Analgesie erreicht, wenn Metamizol zusätzlich zu Morphin verabreicht wurde. Die Analgesie war 48 Stunden nach Absetzen des Metamizols noch immer verbessert. Von den Metamizolpatienten zeigten 22.5% Nausea (Placebo: 12.5%) (Duarte Souza et al. 2007). In einer anderen Studie mit humanen Krebspatienten wurde ein ähnliches Level an Analgesie mit Metamizol (2 g alle 8 Stunden) wie mit Morphin (10 mg alle 4 Stunden) erreicht. Metamizol wurde tendenziell besser vertragen als Morphin (Rodríguez et al. 1994). Nach Kaiserschnitt unter Epiduralanästhesie führten orales Morphin (30 mg maximal alle 4 Stunden nach Bedarf) wie auch orales Metamizol (1 g maximal alle 4 Stunden nach Bedarf) zu guter Analgesie bei der Frau. Morphin führte jedoch eher zu Schläfrigkeit und Schwindel und damit zu Schwierigkeiten der Mutter sich um das Neugeborene zu kümmern (Jakobi et al. 2000).

Neugebauer et al. (1994) lösten bei Katzen mittels reizender Substanzen eine Arthritis im Kniegelenk aus und durchtrennten danach unter Anästhesie das Rückenmark im tiefthorakalen Bereich. Diese spinalisierten Katzen behandelten sie mit intravenösem Metamizol und fanden eine stärkere und schnellere Inhibition der Neuronenaktivität im Rückenmark als bei den peripheren Nerven. Bei den afferenten Nervenfasern konnte bei den myelinisierten Typ-3-Fasern eine gewisse Inhibition festgestellt werden, während die unmyelinisierten Typ-4-Fasern (C-Fasern) praktisch unbeeinflusst blieben. Die zentrale Wirkung des Metamizols scheint daher wichtiger zu sein als seine periphere Wirkung.

Tacke et al. (2008) konnten zeigen, dass bei 22 Hunden durch eine Metamizoldauer-tropfinfusion postoperativ über 18 Stunden im Vergleich zu Placebo starke postoperative Schmerzen hochsignifikant reduziert wurden.

Richter (2007) verabreichte Hunden für Hüftprotheseoperationen eine Gesamtdosis von 75 mg/kg Metamizol i.v. Mehr als die Hälfte der Tiere (12 von 22) benötigten kein zusätzliches Fentanyl. Tiere, welche kein Metamizol erhielten, benötigten 2.45 µg/kg/h Fentanyl während der Operation. Hunde, welche zusätzlich zu Metamizol noch Fentanyl benötigten, kamen mit 0.7 µg/kg/h Fentanyl aus. Metamizol hat demnach einen deutlichen opiatsparenden bis opiatersetzenden Effekt.

Weder Tacke et al. (2008) noch Richter (2007) berichten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen durch das Metamizol.

Chandrasekharan et al. (2002) postulierten, dass die zentrale Wirkung von Metamizol auf der Inhibition von COX-3 in der Grosshirnrinde beruhen könnte. Da COX-3 vor allem im Gehirn exprimiert wird, könnte dies den starken analgetischen und antipyretischen Effekt sowie die gleichzeitig geringe antiinflammatorische Wirkung erklären. Sie fanden in ihrer Studie, dass Metamizol COX-3 potenter hemmt als COX-1 und COX-2. Für eine Hemmung von COX-1 wurde eine 6.6 Mal höhere Metamizolkonzentration benötigt als für COX-3. Die höchste Metamizolkonzentration wurde für die Hemmung von COX-2 benötigt. Dies steht im Widerspruch zu den Resultaten von Campos et al. (1999) und Pierre et al. (2007), welche eine ausgeprägtere COX-2 Hemmung im Vergleich zur COX-1 Hemmung fanden.

Periphere analgetische Wirkung

Eine gemeinsame lokale Verabreichung von Metamizol und Morphin führt bei der Ratte zu einer Verstärkung der analgetischen Wirkung der beiden Einzelkomponenten. Diese beiden Substanzen zusammen führten zur Freisetzung von Stickoxid (NO), dem dieser analgetische Synergismus zugeschrieben wurde (Aguirre-Banuelos et al. 1999).

Entzündungshemmende Wirkung

In einer in-vitro Studie vermochte Metamizol COX-1 in intakten Zellen nicht zu beeinflussen, wohl aber COX-2 zu hemmen. Es ist unklar inwiefern sich diese Daten auf lebende Organismen übertragen lassen (Campos et al. 1999).

Pierre et al. (2007) wiesen nach, dass der Metabolit MAA sowohl COX-1 als auch COX-2 inhibiert, die COX-2 Hemmung jedoch ausgeprägter ist. Metabolit AA vermag COX-2 zu hemmen, während die beiden weiteren Metaboliten FAA und AAA weder die COX-1 noch die COX-2 Aktivität hemmen. MAA und AA scheinen die aktiven Metamizolmetaboliten zu sein. Anders als Aspirin blockieren MAA und AA in zellfreier Umgebung aber nicht die Prostaglandinsynthese, sondern es werden anstelle von Prostaglandin E₂ und D₂ Prostaglandin F_{2α} und weitere unidentifizierte Prostaglandi-

ne gebildet. MAA konkurrenziert nicht mit Arachidonsäure um die katalytischen Stellen der COX wie dies bei klassischen NSAID der Fall ist. Es scheint, dass MAA und AA das Anlaufen des katalytischen Zyklus der COX verhindern oder bereits aktivierte COX-Aktivität hemmen können, indem sie mit Radikalspendern wie Wasserstoffperoxid in Anwesenheit von Haem oder mit Eisenionen reagieren (Pierre et al. 2007).

Spasmolytische Wirkung

Metamizol wird in der tierärztlichen Praxis bei Hund und Pferd besonders auch seiner spasmolytischen Wirkung wegen geschätzt. Der Mechanismus der durch Metamizol herbeigeführten Spasmolyse ist jedoch unklar. Metamizol führt am Dünndarm von Katzen und Hunden zu einer Tonus- und Peristaltiksteigerung durch eine zentrale parasymphatische Erregung. Wird dieser zentrale Einfluss durch Parasympatholytika aufgehoben, so führt Metamizol zu einer peripheren Spasmolyse (Lindner 1956). Schiantarelli et al. (1979) konnten mit Metamizol am isolierten Darm dosisabhängig eine Spasmolyse bei Histamin-induzierten Krämpfen nachweisen. Die spasmolytische Wirkung war aber geringer, wenn die Krämpfe durch Acetylcholin ausgelöst worden waren.

Roelvink et al. (1991) konnten bei Pferden keinen Effekt auf zäkale Kontraktionen bei ballon-induzierter Kolik nachweisen.

In einer Studie bei Ratten führte Metamizol zu einer erhöhten Durchblutung von Hautflaps und dadurch zu weniger Nekrosen. Dieser Effekt wurde der muskelrelaxierenden Wirkung auf die glatte Gefäßmuskulatur zugeschrieben (Ergun et al. 2001; Gulmez et al. 2008).

Bei humanen Asthmapatienten mit mittelgradiger Obstruktion der Luftwege konnte mit Metamizol eine Verbesserung der Funktion der unteren Luftwege erreicht werden. Dies wurde dem spasmolytischen Effekt auf die glatte Muskulatur zugeschrieben (Gulmez et al. 2007).

Antipyretische Wirkung

Metamizol wirkt antipyretisch (Tomazetti et al. 2005). Seine Wirkweise unterscheidet sich jedoch von der antipyretischen Wirkung klassischer NSAID (De Souza et al. 2002).

Bei gesunden Ratten wurde bei einer Dosis von 0.3 mmol/kg Metamizol subkutan keine Veränderung der Rektaltemperatur gemessen, während bei einer Dosis von 0.5 mmol/kg eine Hypothermie hervorgerufen wurde. Bei Ratten mit Hefepilz-induziertem Fieber konnte mit einer Dosis von 0.3 mmol/kg die Rektaltemperatur der Ratten gesenkt und somit die antipyretische Wirkung des Metamizols nachgewiesen werden (Tomazetti et al. 2005). Metamizol verhinderte bei Schafen das Auftreten von Escherichia-Coli-induziertem Fieber, hatte aber keinen Effekt auf die Körpertemperatur von gesunden Schafen (Naylor et al. 1984). De Souza et al. (2002) beschrieben, dass Metamizol (120 mg/kg i.p.) bei Ratten Lipopolysaccharid-induziertes Fieber verhindert oder reversiert. Ebenso zeigte Metamizol antipyretische Wirkung bei mittels Interleukin-1 β , Interleukin-6, Interleukin-8 und Tumornekrosefaktor- α induziertem Fieber. Metamizol ist jedoch ineffektiv beim Verhindern von Arachidonsäure-induziertem Fieber. Bei den Prostanoiden war Metamizol gegen Prostaglandin E₂-induziertes Fieber ineffektiv, verhinderte jedoch Prostaglandin F₂ α -induziertes Fieber. Metamizol blockierte zwar die COX-1 Aktivität signifikant, konnte aber die COX-2 Aktivität nicht verändern. Damit unterscheidet sich Metamizol in seiner antipyretischen Wirkung von klassischen NSAID, welche auf einer Hemmung der Prostaglandinsynthese beruhen (De Souza et al. 2002).

4.2.1.4 Anwendung und spezielle Patientengruppen

Metamizol wird häufig zur Behandlung von durch Spasmen der glatten Muskulatur des Magendarmtraktes und anderer Bauchhöhlenorgane (Kolikschmerzen) bedingter Schmerzen eingesetzt, obwohl sowohl die Spasmolyse als auch die Mechanismen der Spasmolyse durch Metamizol bis jetzt nur unbefriedigend nachgewiesen werden konnten (Lindner 1956; Schiantarelli et al. 1979; Roelvink et al. 1991).

Dosierung

Bonagura (1995) empfiehlt beim Hund eine Dosis von 28 mg/kg alle 8 Stunden subkutan (s.c.), intramuskulär (i.m.) oder intravenös (i.v.).

Löscher (2010) gibt für den Hund eine Dosis von 20-50 mg/kg i.m., i.v. oder p.o. alle 8 Stunden an.

Imagawa et al. (2011) verglichen intravenöse Dosen von 15, 25 und 35 mg/kg und Placebo alle 8 Stunden zur Analgesie nach Ovariohysterektomien von jeweils 10 Hündinnen pro Gruppe. Sie fanden, dass 25 und 35 mg/kg zu einer vergleichbaren, adequaten post-operativen Analgesie führten. Jeweils 20% der Tiere in diesen beiden Gruppen benötigten zusätzliche Analgetika. Bei dieser Studie ist zu beachten, dass die Tiere erst 10 Minuten vor Operationsende Metamizol erhielten und vorher keinerlei Analgetika erhalten hatten, was möglicherweise zu einem beträchtlichen wind-up-Phänomen geführt hat. In dieser Studie haben 40% der Hunde in den ersten sechs Stunden postoperativ erbrochen.

Richter (2007) verabreichte Hunden für Hüftprotheseoperationen eine Gesamtdosis von 75 mg/kg Metamizol i.v., aufgeteilt auf 25 mg/kg bei Prämedikation und 50 mg/kg kurz vor Hautinzision.

Tacke et al. (2008) haben eine Metamizol als Dauertropf mit einer Rate von 9.3 mg/kg/h zur postoperativen Analgesie beschrieben.

Gravidität

In einer Humanstudie konnte kein Zusammenhang zwischen der Einnahme von Metamizol während der Schwangerschaft und kongenitalen Missbildungen, intrauterinem Tod, Frühgeburten oder tiefem Geburtsgewicht festgestellt werden (da Silva Dal Pizzol et al. 2009). Es wurden jedoch zwei Fälle von pränataler Konstriktion des fetalen Ductus Arteriosus Botalli nach Metamizoleinnahme im dritten Trimester beim Menschen beschrieben (Schiessl et al. 2005; Arruza Gomez et al. 2008). Dieses Phänomen ist auch für andere NSAID wie Acetylsalicylsäure, Ibuprofen oder Diclofenac bekannt (Illes und Allgaier, 2005). Die Metamizolmetaboliten werden in der Muttermilch ausgeschieden (Zylber-Katz et al. 1986).

Leberpatienten

In einer Studie mit humanen Leberzirrhosepatienten konnte gezeigt werden, dass Metamizol bei eingeschränkter Leberfunktion langsamer verstoffwechselt und dadurch die Halbwertszeit verlängert wird (Zylber-Katz et al. 1995). Für eine einmalige Applikation wird keine Dosisreduktion empfohlen, bei längerer Applikation sollte das Dosisintervall angepasst werden.

In einer Humanstudie mit Intensivpatienten unter Pentobarbitaltherapie konnte keine verlängerte Plasmaclearance für MAA gemessen werden (Heinemeyer et al. 1987).

Nierenpatienten

Bei Menschen mit akuter Niereninsuffizienz oder septischem Schock wurde eine verlängerte Clearance für MAA gefunden (Heinemeyer et al. 1993).

4.2.1.5 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW)

Ulzerogenes Potential

Eine Studie verglich die Läsionen der Magenschleimhaut von Ratten nach einmaliger oraler Applikation von Metamizol oder Diclofenac (Sanchez et al. 2002). Metamizol in der Dosierung von 1000 mg/kg führte zu leichten Läsionen während eine Dosis von 500 mg/kg keine makroskopisch sichtbaren Veränderungen hervorrief. Diclofenac 50 mg/kg verursachte stärkere Läsionen. Die durch Metamizol induzierten Läsionen wurden mit einer verminderten Prostaglandinsynthese, erniedrigten cGMP Spiegeln und einer verminderten konstitutiven Nitric Oxide Synthase (cNOS) Aktivität in Zusammenhang gebracht.

In einer Humanstudie wurde bei Metamizol im Gegensatz zu Aspirin, Diclofenac und Piroxicam kein erhöhtes Risiko für gastrointestinale Blutungen gefunden (Laporte et al. 1991). In einer anderen Humanstudie wurden nach zweiwöchiger Applikation von

täglich 3 g Metamizol bei 25% der Probanden endoskopisch Ulzerationen im oberen Gastrointestinaltrakt gefunden. Bei täglicher Einnahme von 1.5 g Metamizol über den gleichen Zeitraum waren endoskopisch keine Läsionen sichtbar (Bianchi Porro et al. 1996).

In einer Studie bei Ratten mit essigsäureinduziertem Magenulkus wurde der Heilungsprozess weder von Metamizol noch von Piroxicam beeinflusst, während der selektive COX-2-Hemmer Celecoxib die Heilung im Vergleich zur Kontrollgruppe verzögerte (Berenguer et al. 2002).

Prohämorrhagisches Potential

Es ist bekannt, dass NSAID ein prohämorrhagisches Potential aufweisen. In einer in-vitro Studie wurde die Thrombozytenfunktion am stärksten durch Aspirin eingeschränkt. Metamizol wies jedoch ein ähnlich starkes pro-hämorrhagisches Potential auf, während Ketorolac und Ibuprofen die Thrombozytenfunktion am wenigsten beeinflussten. Sämtliche Wirkstoffe in dieser Studie führten zu einer Inhibition der Arachidonsäure-induzierten Plättchenaggregation und waren somit effektive Blocker der Thrombozytencyclooxygenase (Bozzo et al. 2001). In einer klinischen Studie beim Menschen wurde gezeigt, dass Metamizol die Thrombozytenaggregation und die Synthese von Thromboxan A₂ hemmt (Eldor et al. 1984).

Agranulozytose

Beim Menschen wird Metamizol mit dem Auftreten von Agranulozytose und aplastischer Anämie in Zusammenhang gebracht (International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study 1986). In verschiedenen europäischen Ländern wurde Metamizol deshalb vom Markt genommen. Diese internationale Studie fand in einigen Ländern wie Deutschland und Spanien eine Häufung von Agranulozytose nach Metamizolanwendung, während in Israel und Ungarn kein erhöhtes Risiko festgestellt wurde. Je nach Land wurde das Agranulozytoserisiko mit 0.2 bis 1.1 Fällen und das Risiko für Aplastische Anämie mit 6.6 bis 10.1 Fällen pro eine Million Metamizolanwendern an-

gegeben. Eine schwedische Studie beschrieb ein Risiko von einem Agranulozytosefall pro 1439 Metamizolverschreibungen (Hedenmalm et al. 2002). In einer anderen Studie wurde eine Inzidenz von 0.25 Fällen pro eine Million Personen pro Tag Anwendung errechnet (Maj et al. 2004). Je länger die Anwendung von Metamizol andauerte, desto grösser war das Risiko für den Patienten eine Agranulozytose zu entwickeln. Zehn Tage nach der letzten Dosis verschwand das erhöhte Risiko (Ibanez et al. 2005). In einem Fallbericht wurde bei zwei Traumapatienten eine Normalisierung der Blutparameter nach Absetzen des Metamizols beschrieben (Sabbaga et al. 1993). In der Regel besteht die Therapie aus sofortigem Absetzen des Metamizols, Verabreichen von Antibiotika und in schweren Fällen dem Verabreichen von Granulozyten-stimulierenden Medikamenten (GCS-Factors) (Edwards et al. 2002). Möglicherweise sind genetische Faktoren verantwortlich für ein erhöhtes Agranulozytoserisiko je nach Population (Merida Rodrigo et al. 2009). In der Veterinärmedizin wurde bisher kein Fall von Agranulozytose im Zusammenhang mit Metamizol beschrieben (Tacke et al. 2008).

Anaphylaxie

Bei einer Patientin trat nach intraoperativer Metamizolapplikation ein anaphylaktisches Herz-Kreislaufversagen auf und sie musste reanimiert werden. Es wurde eine Typ-1 Sensibilisierung festgestellt (Janke et al. 2003). Eine weitere Frau starb an einem anaphylaktischen Schock nach einer Metamizoltablette. Frühere Metamizoleinnahmen bei derselben Patientin waren folgenlos geblieben (Jaszczuk et al. 1999). In der Veterinärmedizin wurden bisher keine Fälle von Anaphylaxie nach Metamizolverabreichung beschrieben.

4.2.1.6 Toxizität

In einer Toxizitätsstudie von Kramer (1980) zeigten jeweils sechs Beaglehunde bei einer täglichen intravenösen Dosis von 150 mg/kg Metamizol über 4 Wochen erhöhten Speichelfluss und sporadisches Erbrechen. Bei einer täglichen Dosis von 450

mg/kg i.v. über vier Wochen wurden vermehrt Heinzkörperchen und Retikulozyten im Blut nachgewiesen, während die Erythrozyten- und Leukozytenzahlen eher erniedrigt waren. Nach vier Wochen wurden bei diesen Hunden erhöhte Bilirubin-, Harnstoff- und alkalische Phosphatasewerte gemessen.

Über einen Zeitraum von sechs Monaten täglich mit dem Futter verabreichte orale Dosen von 300 mg/kg und 600 mg/kg führten bei sechs Beaglehunden zu erhöhtem Speichelfluss und gelegentlichem Erbrechen. Diese Nebenwirkungen traten bald nach den ersten Dosen auf und verschwanden spätestens nach fünf Wochen, trotz weiterer Metamizolverabreichung, wieder.

Die Hunde mit 600 mg/kg Metamizol hatten nach 26 Wochen signifikant erniedrigte Erythrozytenzahlen und erniedrigte Hämoglobinwerte.

Bei einer Dosis von ≥ 100 mg/kg wurden Heinzkörperchen nachgewiesen. Die Retikulozytenzahl war in den Gruppen, welche 300 mg/kg oder 600 mg/kg erhielten, erhöht. Histologisch wurde in verschiedenen Organen eine dosisabhängige Hämosiderose gefunden (Kramer 1980).

Bei Imagawa et al. (2011) erbrachen 40% der Studiehunde, egal ob sie Placebo oder Metamizol i.v. erhalten hatten.

In einer klinischen Studie von Tacke et al. (2008) wurden bei 22 Hunden mit einer postoperativen Metamizoldauertropfinfusion während 18 Stunden keine hepatotoxischen, nephrotoxischen oder gastrointestinalen Nebenwirkungen beobachtet. Ebenso wurden keine Störungen des roten oder weissen Blutbildes, der Wundheilung oder der Herz-Kreislauf-Funktion festgestellt.

4.2.2 Carprofen

4.2.2.1 Chemische Eigenschaften

Carprofen ist ein nichtsteroidaler Entzündungshemmer und gehört zur Gruppe der Arylpropionsäurederivate. Es liegt als Racemat vor. Das R- wie auch das S-Enantiomer erreichen eine ähnliche Bioverfügbarkeit. Das R-Enantiomer weist jedoch nur 0.5% der Potenz des S-Enantiomers gegen COX-2 auf (Ricketts et al. 1998). McKellar et al. (1994) fanden keine Hinweise darauf, dass beim Hund in vivo

eine chirale Umkehr stattfindet. Die chemische Struktur ist auf Abbildung 5 dargestellt.

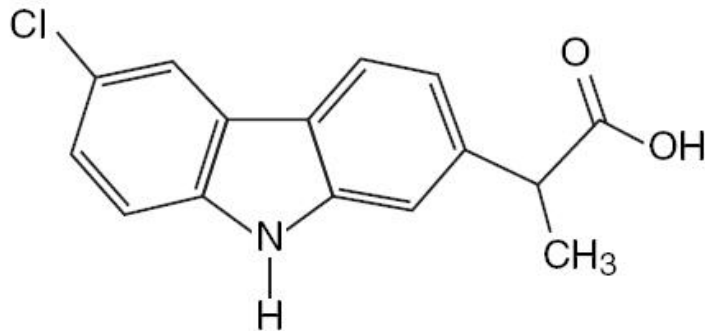


Abbildung 5: Chemische Formel von Carprofen (Pfizer 2007)

4.2.2.2 Pharmakokinetik

Beim Hund liegt die Bioverfügbarkeit nach oraler Administration bei 95%. Der maximale Plasmaspiegel wird bei einer oralen Dosis von 4 mg/kg nach 1.25 Stunden erreicht und die Eliminationshalbwertszeit beträgt 9.3 Stunden. Das Verteilungsvolumen liegt bei 0.18 l/kg (McKellar et al. 1990). Im Gegensatz zu den Plasmaspiegeln konnte im Transsudat ein kontinuierlicher Anstieg der Carprofenkonzentration über 24 Stunden gemessen werden. In einem experimentell induzierten Exsudat wurden die maximalen Carprofenkonzentrationen zwischen 6 und 10 Stunden nach Applikation erreicht. Damit ist die Elimination des Wirkstoffes aus dem Gewebe langsamer als aus dem Plasma (McKellar et al. 1994). Beim Hund wird Carprofen hauptsächlich mit Hilfe von Biotransformation eliminiert. Nach intravenöser Applikation wird 70% über die Galle ausgeschieden und nur 8-15% der Dosis erscheint im Urin (Rubio et al. 1980).

Es gibt keine Hinweise, dass Carprofen beim Hund nach 28 Tagen Applikationsdauer akkumuliert oder dass sich eine Toleranz entwickelt (Lipscomb et al. 2002).

4.2.2.3 Wirkungen

Entzündungshemmende Wirkung

Ricketts et al. (1998) konnten in-vitro zeigen, dass Carprofen 129-mal potenter in der Hemmung der caninen COX-2 im Vergleich zur caninen COX-1 ist. In derselben Studie wurde gezeigt, dass das R-Enantiomer nur 0.5% der Potenz des S-Enantiomers in der Hemmung von COX-2 aufweist, und dass das R-Enantiomer die COX-1 Konzentration nicht messbar zu hemmen vermag. Wilson et al. (2004) konnten bei Carprofen im Blut nur eine sechs Mal stärkere Hemmung der caninen COX-2 im Vergleich zur caninen COX-1 nachweisen. Diese stark verminderte Potenz verglichen mit Zellkultur-Studien führen sie auf die starke Plasmaproteinbindung zurück. Kay-Mugford et al. (2000) fanden Carprofen bei caninen Monozyten und Makrophagenzelllinien sogar nur ein 1.75 Mal selektiver für COX-2.

Carprofen vermag die Bildung von Thromboxan B₂ nicht zu erniedrigen (McKellar et al. 1990, Brainard et al. 2007). Die Hemmung der Thromboxanbildung wird als Nachweis für die COX-1 Hemmung eines Medikamentes verwendet (Lees et al. 1987, McKellar et al. 1989, Wilson et al. 2004). Die entzündungshemmende Wirkung von Carprofen scheint daher nur bedingt durch die Hemmung der COX-Isoenzyme mediiert zu sein (McKellar et al. 1990). Der genaue Wirkmechanismus von Carprofen ist nicht bekannt.

Wirkung auf Chondrozyten

In einer Studie mit extrahiertem caninen Gelenkknorpel wurde der Effekt von Carprofen auf die Chondrozytenfunktion und die Glycosaminoglycansynthese (GAG) untersucht. Carprofen in einer Konzentration bis 10 µg/ml führte zu einer Stimulation der GAG-Synthese ohne den Proteoglykanabbau zu beeinflussen. Ab einer Konzentration von 20 µg/ml wurde die Chondrozytenfunktion unterdrückt (Benton et al. 1997). Beim Pferdeknoorpel konnte in vitro eine erhöhte SO₂-Aufnahme der Chondrozyten beobachtet werden. Die SO₂-Aufnahme wurde als Indikator für die GAG-Synthese benutzt. Carprofen-Racemat in einer Konzentration von 25 µg/ml eine Steigerung der

Aufnahme um 85%, 12.5 µg/ml des S-Enantiomers steigerte die Aufnahme um 158%, während beim R-Enantiomer bei 6.5 µg/ml die Aufnahme um 76% gesteigert wurde. Höhere Konzentrationen als oben erwähnt führten bei allen drei Gruppen zu einer verminderten Aufnahme. Carprofenracemat in einer Konzentration von 250 µg/ml führte zu einem praktisch vollständigen Aufnahmestopp (Frean et al. 1999).

4.2.2.4 Anwendung und spezielle Patientengruppen

Dosierung

Beim Hund wird eine tägliche Dosis von 4 mg/kg oder 4.4 mg/kg als Einzeldosis oder aufgeteilt auf 2 Dosen empfohlen. Die Verabreichung kann p.o., s.c., i.m. oder i.v. erfolgen (Vasseur et al. 1995, Lascelles et al. 1998, Pfizer 2007).

Anwendung bei akuten Schmerzen

Lascelles et al. (1998) verglichen in einer Studie die analgetische Wirkung von präoperativ und postoperativ verabreichtem Carprofen respektive Placebo bei Ovariohysterektomien von Hündinnen. Die präoperativ versorgten Hunde zeigten zwei Stunden postoperativ signifikant weniger Schmerz als die postoperativ versorgten Hunde. Vier und 8 Stunden postoperativ waren die Unterschiede zwischen den Carprofengruppen nicht mehr signifikant, aber beide Carprofengruppen waren weniger schmerzhaft als die Placebogruppe. Der Plasmaspiegel bei präoperativer Carprofenadministration stieg langsamer an und erreichte eine weniger hohe Maximalkonzentration als bei postoperativer Administration. Die Autoren schliessen daraus, dass die Allgemeinanästhesie einen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Carprofen hatte. Diese Studie zeigt, dass die Plasmakonzentrationen von Carprofen und seine analgetische Wirksamkeit nicht in direktem Zusammenhang stehen, und dass der Applikationszeitpunkt von eminenter Wichtigkeit ist. Eine weitere Studie zeigte ebenfalls verbesserte postoperative Analgesie nach präoperativer im Vergleich zu postoperativer Carprofenadministration (Welsh et al. 1997)

Eine andere Studie verglich Carprofen, Meloxicam und Placebo über einen Zeitraum von 72 Stunden nach OHE bei Hündinnen. Carprofen und Meloxicam führten beide zu einer zufriedenstellenden Analgesie nach OHE im Vergleich zu Placebo (Leece et al. 2005). Bei einer weiteren Studie führte Carprofen ebenfalls zu einer guten und langwirksamen Analgesie nach OHE bei Hündinnen (Slingsby et al. 2001).

Anwendung bei chronischen Schmerzen

Carprofen wird häufig zur Therapie von chronischen Erkrankungen des Bewegungsapparats verwendet. In einer Studie wurde bei Hunden mit induzierter chronischer Osteoarthritis die Carprofensynovialkonzentration des arthritischen Gelenks mit dem gesunden Gelenk verglichen. Es wurde keine signifikant höhere Carprofenkonzentration in der entzündeten Synovia gemessen (Schneider et al. 2001).

In einer Doppelblindstudie wurden 209 Hunde mit degenerativen Gelenkserkrankungen über 14 Tage mit Carprofen oder Placebo behandelt. Bei den mit Carprofen behandelten Hunden wurden 79% und bei der Placebogruppe 13% von Tierarzt und Besitzer als weniger lahm und schmerzhaft eingestuft. Mit Carprofen behandelte Hunde hatten eine fast 25mal höhere Wahrscheinlichkeit auf eine klinische Verbesserung ihrer Krankheit als die Placebogruppe (Holtsinger et al. 1992). Eine andere Doppelblindstudie mit osteoarthritischen Hunden fand eine 3.5mal höhere Wahrscheinlichkeit auf klinische Verbesserung mit Carprofen verglichen mit Placebo (Vasseur et al. 1995).

Nierenpatienten

Mehrere Studien untersuchten die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) bei mit Carprofen oder Placebo vorbehandelten gesunden Hunden in Anästhesie und konnten keine signifikanten Unterschiede der GFR feststellen (Ko et al. 2000, Bostrom et al. 2002, Crandell et al. 2004). Nachgewiesen wurde jedoch ein Anstieg des Angiotensin II- und des Vasopressinserumsiegels bei beiden Gruppen. Dies wurde als Reaktion

des Organismus auf die anästhesieinduzierte Hypotension bei einem mittleren arteriellen Blutdruck um 65 mmHg (+/- 8 mmHg) interpretiert (Bostrom et al. 2002).

Freundin et al. (2006) untersuchte Carprofen im Bezug auf die Nierenfunktion unter Medetomidin-Propofol-Isofluran Anästhesie bei gesunden Beaglehunden. Carprofen hatte in dieser Studie keine nachteilige Wirkung auf die Nierenfunktion verglichen mit Placebo.

Raekallio et al. (2006) behandelte Hunde mit Osteoarthritis für zwei Monate mit Carprofen oder Placebo und konnte keine Unterschiede in Harnstoff, Kreatinin, Alkalischer Phosphatase oder ALT feststellen. Nach vier Wochen waren die Protein- und Albuminkonzentrationen der Carprofengruppe allerdings erniedrigt, hatten sich aber nach acht Wochen wieder normalisiert. Als mögliche Ursache wird hier eine veränderte Schleimhautpermeabilität des Gastrointestinaltrakts diskutiert.

4.2.2.5 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Prohämorrhagisches Potential

Eine Studie bei zehn Labrador Retrievern zeigte, dass nach fünftägiger Carprofenverabreichung (2.2 mg/kg p.o. BID) die Plättchenaggregation erniedrigt und das Einsetzen der Aggregation verzögert war. Die Schleimhautblutungszeit war unverändert (Hickford et al. 2001). Nach einer 90-tägigen Behandlung mit Carprofen (4 mg/kg p.o. SID) bei Hunden wurde eine verlängerte Blutungszeit an der Ohrinnenseite nach 30 und 90 Tagen, sowie eine verlängerte Koagulationszeit nach 60 Tagen gemessen (Luna et al. 2007). In einer Studie mit caninen Osteoarthritispatienten wurde nach zehntägiger Behandlung mit Carprofen (4 mg/kg p.o. SID) eine um 17% erniedrigte Plättchenaggregation gemessen. In der Thromboelastographie war die Gerinnselbildung verlangsamt und die Gerinnselfestigkeit erniedrigt (Brainard et al. 2007).

Ulcerogenes Potential

Verglichen mit anderen nichtsteroidalen Entzündungshemmern verursacht Carprofen weniger gastrointestinale Nebenwirkungen. In einer Studie von Luna et al. (2007) mit jeweils sechs Hunden pro Gruppe hatten nach einer 90-tägigen Behandlung mit Carprofen (4 mg/kg p.o. SID) 50% der Hunde okkultes Blut in den Fäces während bei Meloxicam 80% und bei Etodolac und Flunixin 100% der Hunde positiv auf okkultes Blut getestet wurden. Nach 90 Tagen Behandlung hatten alle Hunde, welche Etodolac, Ketoprofen und Flunixin erhalten hatten und einer von sechs Hunden mit Carprofenbehandlung endoskopisch sichtbare Erosionen der Magenschleimhaut.

Nephrotoxisches Potential

Die klassische Wirkweise der NSAID ist die Hemmung der COX-Isoenzyme. COX-2 wird in der Niere konstitutiv exprimiert. Weil der renale Blutfluss über Prostaglandine reguliert wird, können COX-Hemmer zu einer renalen Ischämie führen und haben somit ein nephrotoxisches Potential. Besonders gefährdet sind Patienten im Schock, mit Hypovolämie, Herzversagen, Diabetes, Leberversagen oder vorbestehender Nierenerkrankung (Gambaro und Perazella 2003). Verschiedene Studien dazu sind im Kapitel „Nierenpatienten“ erwähnt.

Hepatozelluläre Toxikose

Eine Carprofen-assoziierte hepatozelluläre Toxikose wurde bei Hunden verschiedener Rassen, jedoch vornehmlich bei Labrador Retrievern, beschrieben. Die Symptomatik zeigte sich mit grossen individuellen Unterschieden rund 20 Tage nach Beginn einer Carprofentherapie und bestand vor allem aus Anorexie, Erbrechen, Durchfall und Lethargie. Leberbiopsien zeigten multifokale bis extensive hepatozelluläre Nekrosen. Von 21 Hunden erholten sich 17 nach Absetzen des Carprofens und mit unterstützender Therapie. Vier Hunde starben oder wurden euthanasiert. Als Ursache für die Toxikose wurde eine idiosynkratische zytotoxische hepatozelluläre Reaktion

vermutet, welche unabhängig von der Carprofendosis und der Behandlungsdauer zu sein scheint (MacPhail et al. 1998).

4.2.2.6 Toxizität

In einer toxikologischen Studie wurde sechs gesunden Beagles 9 mg/kg Carprofen peroral einmal täglich für 14 Tage verabreicht. Keiner der Hunde zeigte klinische Auffälligkeiten, die Serumharnstoffkonzentrationen waren jedoch bei Studienende erhöht. Die Gruppe um McKellar diskutiert, ob dies mit den postprandial erfolgten Blutentnahmen in Zusammenhang stehen könnte (McKellar et al. 1990). Laut Herstellerbericht wurden tägliche orale Dosen von 2 mg/kg und 7 mg/kg über ein Jahr von Versuchshunden gut toleriert (Pfizer 2004). In einer Toxizitätsstudie bekamen acht Beagle Hunde während 14 Tagen zweimal täglich 22 mg/kg Carprofen verabreicht. Ein Hund zeigte Meläna und blutigen Kot, zwei Hunde zeigten eine Hypoalbuminämie und fünf Hunde hatten eine gerötete Duodenalmukosa. Gesunde Hunde, welche für ein Jahr täglich 5.2 mg/kg Carprofen erhielten, hatten bei Studienende eine durchschnittlich um 20 IU erhöhte Serum-ALT und zeigten teilweise eine leichtgradige, unspezifische Dermatitis (Pfizer 2007).

4.3 Schmerzbeurteilung in der Veterinärmedizin

Die Schmerzbeurteilung nimmt bei der postoperativen Überwachung von Tieren einen zentralen Platz ein. Um eine möglichst adäquate Analgesie zu gewährleisten, ist es essentiell die Schmerzen eines Tieres schnell und zuverlässig evaluieren zu können. Dazu braucht es geeignete Methoden. Die Beurteilung der Schmerzen sollte möglichst unabhängig vom jeweiligen Beobachter sein. In der Humanmedizin wird die subjektive Schmerzhaftigkeit in der Regel vom Patienten selbst beurteilt, was die Anpassung der Analgesie stark vereinfacht.

Verschiedene Verhaltensweisen von Hunden werden mit Schmerz oder normalem postoperativem Verhalten assoziiert (Fox et al. 2000). Nach Ovariohysterektomien

wurde ein vermehrtes Anziehen der Hinterbeine beobachtet. Lecken der Operationswunde, Erbrechen und das Umschauen des Tieres zur Flanke hin wurden als Anzeichen von Schmerzen gedeutet. Lautäusserungen werden eher einer analgesiebedingten Dysphorie als dem Ausdruck von Schmerzen zugeschrieben. Objektive Kriterien wie Herz- und Atemfrequenz sowie Pupillengrösse scheinen in einem Klinikumfeld keine verlässlichen Parameter zur Schmerzbeurteilung beim Hund zu sein (Holton et al. 1998).

Weder in der Human- noch in der Veterinärmedizin gibt es einen Goldstandard für die Beurteilung von Schmerzen. Weil bei Tieren die Schmerzen immer durch einen Beobachter beschrieben werden, kann eine Skala in der Veterinärmedizin niemals objektiv validiert werden. Neue Schmerzskalen können nur mit schon existierenden subjektiven Skalen verglichen werden (Murrell et al. 2008).

4.3.1 Einfache beschreibende Schmerzskala, Numerische Beurteilungsskala und Visuelle Analoge Schmerzskala

Für die Veterinärmedizin wurden verschiedene Schmerzbeurteilungsskalen aus der Humanmedizin übernommen und adaptiert. Die einfachste davon ist die „einfache beschreibende Skala“ (Simple descriptive scale (SDS)). Dabei wird die Schmerzhaftigkeit eines Patienten einer von vier bis fünf zur Auswahl stehenden Schmerzintensitäten zugeteilt (zum Beispiel: kein Schmerz, schwacher, mittelgradiger, starker und sehr starker Schmerz). Nachteilig an dieser Skala ist die relativ grobe Abstufung zwischen den Kategorien, welche es verunmöglicht kleine Änderungen in der Schmerzintensität darzustellen (Downie et al. 1978). Eine weitere Skala ist die „numerische Beurteilungsskala“ (Numerical rating scale (NRS)). Bei dieser Skala wird dem Schmerz eine Zahl auf einer Zahlenskala zugeteilt (zum Beispiel auf einer Skala von 0-10; 0 entspricht „keinem Schmerz“ und 10 entspricht dem „grösstmöglichen Schmerz für den jeweiligen Eingriff“). Eine Abwandlung davon ist die „visuelle analoge Schmerzskala“ (Visual analogue scale (VAS)). Auf einer 100 mm langen Linie entspricht 0 mm keinem Schmerz und 100 mm dem grösstmöglichen zu erwartenden Schmerz für den jeweiligen Eingriff. Die subjektive Schmerzhaftigkeit wird mit

einem Kreuz auf der Linie markiert. Diese drei Schmerzbeurteilungsskalen wurden in einer humanmedizinischen Studie miteinander verglichen und es wurde eine gute Korrelation zwischen den Tests festgestellt (Downie et al. 1978). Holton et al. (1998) verglichen die drei Skalen bei Hunden und stellten fest, dass verschiedene Beobachter die Schmerzhaftigkeit der Tiere unterschiedlich einschätzten. Den NRS beurteilten sie als am besten geeignet für ein klinisches Umfeld. Um die Variabilität zwischen den Beobachtern zu verhindern, sollte ein einzelner Beobachter für die ganze perioperative Periode eines Tieres eingesetzt werden. VAS und NRS wurden bereits in verschiedenen Studien mit Hunden eingesetzt (Lascelles et al. 1994, Conzemius et al. 1997, Hoelzler et al. 2005).

Humanpatienten beschreiben in den meisten Fällen mehrere Arten von Schmerzen, die sie gleichzeitig wahrnehmen. Dies führt zu Schwierigkeiten beim Beschreiben von Schmerz auf einer Skala wie dem VAS. Die Patienten geben oft an, dass sie den Einfluss der Schmerzen auf ihre momentane Aktivität ebenso in Betracht ziehen wie den Vergleich der momentan gespürten Schmerzen mit den stärksten je gefühlten Schmerzen sowie ihrem „normalen“ Schmerzlevel (Williams et al. 2000).

4.3.2 Zusammengesetzte Schmerzskalen (Glasgow Composite Measure Pain Scale)

Während die vorher beschriebenen Schmerzskalen auf der Beobachtung des Tieres beruhen, entwickelten Holton et al. (2001) die Glasgow Composite Measure Pain Scale (CMPS), welche auf beobachtenden sowie interaktiven Elementen aufgebaut ist. Sie befragten 69 praktizierende Tierärzte und sammelten so 279 Begriffe zu Verhaltensweisen und physiologischen Anzeichen, welche bei schmerzhaften Hunden beobachtet werden können. Diese Begriffe fassten sie in 10 Kategorien mit insgesamt 39 Verhaltensweisen und 8 physiologischen Anzeichen für Schmerz zusammen. Die physiologischen Parameter schienen in der Klinikumgebung keine verlässlichen Schmerzindikatoren zu sein und wurden gestrichen. Die Verhaltensweisen wurden von 71 weiteren Tierärzten auf einer VAS-Skala bezüglich Bedeutsamkeit eingeschätzt. Auf Grund der erreichten VAS Punktzahlen wurden Unterkategorien

mit ähnlicher Punktzahl zusammengefasst. Die CMPS basiert auf psychometrischen Prinzipien, welche auch in der Humanmedizin oft verwendet werden. Das spontane wie auch das provozierte Verhalten des Tieres wird beurteilt. Ebenso fließen Angaben zur Interaktion des Tieres mit dem Untersucher in die Skala ein.

Morton et al. (2005) führten eine Intervallskala ein, anhand welcher verschiedene Begriffe in Bezug auf Schmerz miteinander verglichen werden können. Anhand der erreichten Gesamtpunktzahl wird eine Aussage über die Schmerzhaftigkeit des betreffenden Tieres gemacht. Die Validität wurde anhand klinischer Tests überprüft. Wie erwartet wurden unterschiedliche Schmerzlevels bei orthopädischen, weichteilchirurgischen und medizinischen Patienten sowie bei der gesunden Kontrollgruppe gefunden. Um die Unterschiede zwischen verschiedenen Beobachtern möglichst gering zu halten, wurde eine Liste mit Definitionen für die aufgeführten Begriffe erstellt.

Reid et al. (2007) passten die CMPS für den täglichen klinischen Gebrauch an und entwickelten daraus die „Glasgow Composite Measure Pain Scale – Short Form“ (CMPS-SF). Gehfähige Hunde, welche zusätzliche Analgetika benötigten (der behandelnde Tierarzt bejahte die Frage: „Denken Sie, dass dieses Tier zusätzliche Schmerzmittel benötigt?“), erreichten mit dieser Schmerzskala durchschnittliche Punktzahlen von 7 bis 8 von möglichen 24 Punkten, während Hunde ohne Bedarf an zusätzlichen Analgetika zwischen 2.5 und 4 Punkten erreichten. Die Autoren empfehlen auf Grund dessen alle Hunde, welche mindestens 6/24 (oder bei nicht gehfähigen Hunden 5/20) Punkten erreichen, mit zusätzlichen Analgetika zu versorgen.

Eine leicht abgeänderte Form der CMPS wurde von Murrell et al. (2008) mit einer SDS verglichen. Die SDS misst ausschliesslich die Schmerzintensität, während bei der modifizierten CMPS auch die emotionalen Komponenten des schmerzhaften Patienten miteinfließen. Patienten mit unterschiedlichen Operationen und ASA Stati erreichten ähnliche Schmerzscores, was die Theorie untermauert, dass die CMPS akute Schmerzen misst.

Firth und Haldane (1999) entwickelten mit der Melbourne Pain Scale einen Schmerzbeurteilungstest, welcher auf physiologischen, beobachtenden und interaktiven Elementen beruht. Bis zu vier Stunden nach Extubation wurde in dieser Studie bei den Hunden ein veränderter mentaler Status gesehen, welcher mit der vorangegangenen Anästhesie in Verbindung gebracht wurde. Schmerzen konnten ausgeschlossen werden, da die Kontrollgruppe nur einer Anästhesie, nicht aber einem chirurgischen Eingriff unterzogen wurde.

4.3.3 Dynamische und Interaktive Visuelle Analoge Schmerzskala

Eine Abwandlung der VAS ist die „Dynamische und Interaktive Visuelle Analoge Schmerzskala“ (Dynamic and interactive visual analogue scale (DIVAS)). Die DIVAS ist im Grunde eine VAS, bei welcher das Tier nicht nur mittels passiver Beobachtung beurteilt wird, sondern auch das interaktive Verhalten des Tieres mit dem Beobachter (nach Durchführung der CMPS) mitbeurteilt wird (Lascelles et al. 1995). Shih et al. (2008) verwendeten die DIVAS bei Hunden nach Ovariohysterektomie und fanden grosse Unterschiede in der Beurteilung derselben Hunde durch zwei verschiedene Beobachter.

4.3.4 Druckreizschwellenmessung

Eine weitere Methode der Schmerzbeurteilung bei Tieren ist die Messung der Reizschwelle für Druckdolenz. Bei der Bestimmung der Druckdolenz wird mit Hilfe eines stumpfen Metallstiftes ein progressiv stärker werdender Druck auf das Gewebe um die Operationswunde herum ausgeübt. Sobald das Tier eine Reaktion auf den Schmerzstimulus zeigt (z.B. Umschauen zum Bauch, Aufkrümmen des Rückens, Änderung der Gesichtsmimik oder Aufhören zu Hecheln) wird die vom Gerät angezeigte Anzahl Newton notiert und mit einem präoperativ bestimmten, individuellen Nullwert verglichen.

Studien bei verschiedenen Tierarten zeigen, dass mit der Druckreizschwellenmessung Schmerzen aufgezeigt werden können. Schafe mit Klauenfäule reagierten bei tieferen Druckwerten als gesunde Schafe oder Schafe mit Klauenfäule, welche unter Lokalanästhesie standen (Ley et al. 1989). Kühe mit Lahmheiten auf Grund von Klauenproblemen reagierten ebenfalls bei niedrigeren Druckwerten als gesunde Kühe derselben Herde (Ley et al. 1996). Die Reizschwellenanalgesimetrie wurde bei Hunden, Katzen und Schafen in zahlreichen Studien zur Überprüfung der analgetischen Wirksamkeit verschiedener NSAID und Opiode angewendet (Nolan et al. 1987, Waterman et al. 1991, Welsh et al. 1995, Slingsby et al. 2001, Dixon et al. 2007, Benito-de-la-Vibora et al. 2008).

Slingsby et al. (2006) setzten die Druckreizschwellenmessung bei Kastrationen von Hündinnen ein. Es wurde jeweils eine Messung bei der Operationswunde sowie eine Vergleichsmessung am Knie vorgenommen. Vor der Operation wurde am Bauch ein durchschnittlicher Druck von 4.3 Newton gemessen. In dieser Studie reagierten die Hunde in der Carprofengruppe bei tieferen postoperativen Drücken als die Sufentanylgruppe. Eine weitere Studie beschrieb postoperativ an der Bauchwunde niedrigere Druckreizschwellen als präoperativ, während am Tarsus postoperativ tendenziell höhere Druckreizschwellen als präoperativ gemessen wurden. Vermutlich war der Grund eine durch die Analgetika verursachte Hypoalgesie am integren Tarsus, möglich wäre aber auch eine Toleranzentwicklung der Hunde im Bezug auf den Druck am Tarsus. Als dritte mögliche Erklärung wurde die Restsedation der Tiere erwähnt (Slingsby et al. 2001).

Bei Katzen wurden nach OHE postoperativ ebenfalls tiefere Werte mittels Druckreizschwellenmessung gemessen als präoperativ. Postoperativ reagierten die Katzen der Placebogruppe bei tieferem Druck als die Katzen, welche Tolfenaminsäure oder Meloxicam erhalten hatten (Benito-de-la-Vibora et al. 2008). Hoelzler et al. (2005) verglichen verschiedene Analgesieprotokolle bei Kreuzbandoperationen beim Hund mit Hilfe eines VAS, einer multifaktoriellen Schmerzbeurteilungsskala und mit Hilfe eines Druckreizschwellenmessgeräts. Der Druck wurde über dem Knieverband angebracht. Sie kamen zum Schluss, dass die Druckmessung die am wenigsten verlässliche Methode sei, weil die Hunde möglicherweise gelernt hatten den Druck zu vermeiden, indem sie darauf eine Reaktion zeigten. Eine andere Studie hingegen fand, dass der Vergleich der Druckreizschwelle beim operierten Knie im Vergleich zum gesunden Knie die sensitivste Methode sei um Schmerzen zu beurteilen. Diese Studie verglich VAS, NRS, Herzfrequenz, Atemfrequenz, Blutdruck sowie die Druckreizschwellenmessung, schloss jedoch keine multifaktorielle Skala ein (Conzemius et al. 1997).

5. Material und Methoden

5.1 Patientengut

In diese Studie wurden 23 weiblich intakte, mindestens 7 kg schwere Hunde aus Privatbesitz einbezogen, die von Januar bis Juli 2010 am Tierspital Zürich zur Kastration vorgestellt wurden. Rasse, Gewicht und Alter wurde notiert. Die Hunde wurden in der Woche vor Studienbeginn klinisch, hämatologisch und blutchemisch untersucht. Es wurden nur Hunde in die Studie eingeschlossen, welche anamnestisch gesund waren und nach einer ersten Beurteilung als freundlich und kooperativ eingeschätzt wurden. Ebenfalls wiesen sie anhand einer vollständigen klinischen Allgemeinuntersuchung sowie des Blutbildes keine Anzeichen einer Erkrankung auf.

Die vorliegende Studie wurde vom Veterinäramt des Kantons Zürich bewilligt (Bewilligung 182/2009) und gemäss den europäischen Richtlinien für „Good Clinical Practice“ durchgeführt. Die Hundebesitzer unterzeichneten vorab eine Einverständniserklärung.

5.2 Studienaufbau

Die Hunde wurden am Vorabend der Operation zwecks Akklimation an die Studienumgebung im Tierspital Zürich stationär aufgenommen und gewogen. Es wurden jeweils zwei bis drei Hunde in Einzelboxen in einem ruhigen Raum ohne weitere Tiere eingestallt. Untereinander konnten sie sich hören und riechen, hatten aber nur begrenzten Sichtkontakt. Nach Eintritt wurden sie mit kommerziellem Trocken- und Feuchtfutter gefüttert und anschliessend über Nacht (10-15 Stunden) gefastet. Wasser stand bis zum Zeitpunkt der Prämedikation zur freien Verfügung.

Am folgenden Tag wurde die Testsubstanz verabreicht und die Hunde anschliessend kastriert. Am zweiten und dritten Studientag erfolgte eine weitere Applikation der Testsubstanz. Anschliessend an die Operation wurden die Hunde über einen Zeitraum von 70 Stunden mit einer Sedations- und verschiedenen Schmerz evaluations-

skalen überwacht. Nach dem Erwachen stand den Tieren Wasser zur freien Verfügung und sie wurden zweimal täglich gefüttert. Zur Versäuberung wurden die Tiere sechs Mal täglich ins Freie geführt.

5.3 Ausgangswerte

Direkt vor der ersten Applikation der Testsubstanz wurden die Hunde klinisch untersucht und Herzfrequenz (HF), Atemfrequenz (AF), Schleimhautfarbe (SH), kapilläre Füllzeit (KFZ) sowie Rektaltemperatur (T₉) notiert.

Um die Ausgangswerte für die Schmerzevaluation zu bestimmen, wurden der Sedationsgrad sowie die Schmerzskalen VAS (Abb. 7) und CMPS-SF (Abb. 8) beurteilt. Mit dem Druckreizschwellenmessgerät (Firma Bioseb, Frankreich; Abb. 9, detaillierte Beschreibung erfolgt im betreffenden Kapitel) wurden drei Messungen durchgeführt, wobei der höchste der drei Werte als postoperativer Maximaldruckwert notiert wurde. Bei Hunden, die bis zu einem Druckwert von 13.0 Newton keine Reaktion zeigten, wurde als Maximaldruckwert 13.0 Newton eingesetzt.

5.4 Verabreichung der Medikamente

Die 23 Hunde wurden mittels Blockrandomisierung in zwei Gruppen (Gruppe M und Gruppe C) eingeteilt. Das Testmedikament wurde in Tablettenform eine Stunde vor Anästhesieeinleitung peroral verabreicht. Die Hunde der Gruppe M erhielten die Richtdosierung von 50 mg/kg Metamizol (Bayer Animal Health GmbH, R&D-CFT Formulation Development IV, Deutschland). Da es sich bei den Metamizoltabletten um eine vorläufige Formulierung handelt und die gleichmäßige Verteilung des Wirkstoffs innerhalb einer Tablette nicht gewährleistet werden konnte, erhielten die Tiere ungeteilte 500 mg Metamizoltabletten nach folgendem Schema gemäss Empfehlung durch den Hersteller:

1. Hunde bis 15 kg : 1 Tablette
2. Hunde 15,1-25 kg : 2 Tabletten
3. Hunde 25,1-35 kg : 3 Tabletten
4. Hunde 35,1-45 kg : 4 Tabletten
5. Hunde 45,1-55 kg : 5 Tabletten

Die Hunde der Gruppe C erhielten die Richtdosierung von 4 mg/kg Carprofen (Rimadyl®, Pfizer AG, Karlsruhe, Deutschland). Die Carprofendosis wurde auf 10 mg genau verabreicht.

Bei Auftreten von Erbrechen innerhalb der ersten 30 Minuten nach Tablettenapplikation wurde eine erneute Applikation der Testsubstanz vorgenommen.

Die Medikamentenapplikation wurde von der Dispenserin vorgenommen, welche als einzige an der Studie teilhabende Person nicht verblindet war. Die Dispenserin hatte ansonsten keine weitere Funktion in der Studie. Jeweils 24 und 48 Stunden nach der initialen Applikation wurden die zweite und dritte Dosis des jeweiligen Medikaments durch die Dispenserin verabreicht.

5.5 Wirkspiegelbestimmung

Mittels Venenpunktion wurde den Hunden direkt vor der Medikamentenapplikation 4 ml Blut entnommen (Vena jugularis oder Vena cephalica) und in ein Serumröhrchen verbracht. Nach dem Gerinnen wurde das Blut zentrifugiert und das Serum in einem Eppendorf-Röhrchen eingefroren. Diese Blutprobe diente als Kontrollwert.

Zur Bestimmung der Plasmaspiegel der beiden getesteten Wirkstoffe wurden 4, 6, 12, 16, 20 und 24 Stunden nach Applikation der Testsubstanz zunächst jeweils 2 ml Blut aus dem Venenkatheter in der Vena cephalica entnommen und verworfen und danach eine Blutprobe von 4 ml entnommen. Die Blutprobe wurde zentrifugiert und das Serum für die spätere Laboruntersuchung eingefroren. In einzelnen Fällen war es technisch nicht möglich sämtliche Serumproben aus dem Katheter zu gewinnen. In diesen Fällen wurde eine Venenpunktion vorgenommen.

Die Bestimmung der Plasmaspiegel erfolgte bei Bayer Crop Science AG (Monheim, Deutschland). Weil Metamizol im Serum nicht stabil ist, wurden die beiden Metaboli-

ten MAA und AA mittels turbulenter Flusschromatographie und Tandemmassenspektrometrie bestimmt. Die Plasmaspiegel von Carprofen wurden mittels Hochleistungsflüssigkeitschromatographie und Tandemmassenspektrometrie gemessen. Die Plasmaspiegel konnten ab einer Konzentration von 0.025 mg/L gemessen werden.

5.6 Anästhesie und Operation

Anästhesievorbereitung

Die Tiere wurden 30 Minuten nach Applikation der Testsubstanz mit 0.3 mg/kg Methadon (Methadon Streuli[®], Streuli Pharma AG, Uznach, CH) und 5 µg/kg Medetomidin (Domitor[®], Pfizer AG, Zürich, CH) in einer Mischspritze intramuskulär prämediziert.

Ein intravenöser Verweilkatheter (20 G oder 18 G Surflo[®] i.v. Katheter, Terumo Europe N.V., Provet AG, Lyssach, CH) wurde 15 Minuten nach Prämedikation in die Vena cephalica gelegt. Dafür wurde die Haut an betreffender Stelle geschoren und mit Alkohol desinfiziert. Nach Legen des Katheters wurde derselbe mit 2.5ml NaCl 0.9% (B. Braun Medical, Sempach, CH) gespült. Während der ganzen Anästhesie erhielten die Hunde 10 ml/kg/h Ringerlaktat-Dauertropfinfusion (Fresenius Kabi (Schweiz) AG, Stans, CH).

Anästhesieeinleitung

Dreissig Minuten nach Prämedikation, bzw. eine Stunde nach Tablettenapplikation erfolgte die Anästhesieeinleitung mit Propofol (Propofol[®] 1% MCT Fresenius, Fresenius Kabi (Schweiz) AG, Stans, CH) intravenös dosiert nach Wirkung, bis die Anästhesietiefe ausreichend war, um das Tier zu intubieren.

Anästhesieunterhalt

Nach der Intubation wurde das Tier mit einem halbgeschlossenen Kreissystem an ein Inhalationsanästhesiegerät (Megamed 700, Megamed AG, Cham, CH) angeschlossen. Die Anästhesie wurde mit Isofluran (Isoflo[®] ad us. vet., Abbott AG, Baar, CH) in Sauerstoff und Luft (inspiratorische Sauerstoffkonzentration (FiO₂) mindestens 40%) aufrechterhalten. Die Isoflurankonzentration (ETIso) wurde von der Anästhesistin dem Bedarf des Tieres angepasst und notiert. Die Gasflussrate betrug initial 100 ml/kg/min und wurde nach 10 Minuten auf 20 ml/kg/min reduziert. Alle Tiere wurden während der Anästhesie künstlich beatmet (Intermittent Positive Pressure Ventilation (IPPV)) mit dem Ziel, den ausgeatmeten Kohlenstoffdioxidpartialdruck (ETCO₂) innerhalb physiologischer Grenzen (35-45 mmHg) zu halten. Zur Analgesie erhielten die Hunde während der Operation eine Fentanyl-Dauertropfinfusion (Sinteny[®], Sintetica SA, Mendrisio) in einer Dosierung von 2.5-10 µg/kg/h. Die Initialdosis betrug 5 µg/kg/h. Eine Erhöhung der Fentanyldosis wurde vorgenommen bei einer Erhöhung des mittleren Blutdrucks respektive der Herzfrequenz um 10%. Die Fentanyldosis wurde alle fünf Minuten notiert. Der Gesamtfentanylverbrauch wurde bei Anästhesieende an der Spritzenpumpe (Perfusor[®], Braun) abgelesen und notiert. Zur Anästhesie-Überwachung diente ein Cardiocap 5 Monitor (Anandic, Diesenhofen, CH), ausgestattet mit Pulsoxymetrie, Kapnographie, Elektrokardiogramm und ösophagealer Temperatursonde. Der Blutdruck wurde nicht-invasiv überwacht (SDI Vet/BP 6000, Provet AG, Lyssach, CH). Die Werte (HF, AF, Sauerstoffsättigung (SpO₂), Blutdruck (BD), SH, KFZ, T°, FiO₂, EtCO₂, EtIso, sowie Fentanyldosis) wurden kontinuierlich überwacht und alle 5 Minuten notiert. Um die Hunde während der Operation normotherm zu halten, respektive um den Wärmeverlust zu minimieren, wurden die Hunde auf 39°C warmen Wärmematten (Hirtz Aquatherm 660, Nufer Medical, Gümligen, CH) positioniert. Die Anästhesie wurde aus logistischen Gründen bei allen Hunden 120 Minuten aufrechterhalten. Alle Anästhesien wurden von der gleichen erfahrenen Anästhesistin durchgeführt und überwacht. Sämtliche während der Anästhesie auftretenden Besonderheiten/Komplikationen wurden notiert.

Operation inklusive Operationsvorbereitung

Die Tiere wurden nach Anästhesieeinleitung in Rückenlage verbracht und der Bauch wurde vom Xyphoid bis zum Os pubis geschoren. Anschliessend wurde die Haut mit Povidon-Iod-Seife (Betadine® flüssige Seife ad us. vet., Mundipharma Medical Company, Basel, CH) oder mit Chlorhexidinseife (Hibiscrub®, Globopharm AG, Küsnacht, CH) eingeseift und nach 5 Minuten Einwirkzeit mit Wasser wieder abgewaschen. Die gewaschene Haut wurde mit Isopropanol (Isopropanol 99.9%, Kantonsapotheke Zürich, CH) entfettet. Zur Desinfektion wurde korrespondierend zur vorhergehenden Seife eine alkoholische Povidon-Iod-Lösung (Betaseptic®, Mundipharma Medical Company, Basel, CH) oder Chlorhexidin-Spray (Hibitane® Konzentrat 5%, Globopharm AG, Küsnacht, CH) verwendet.

Die Tiere wurden mit einer einmaligen Applikation von Cefazolin 22 mg/kg i.v. (Kefzol®, Teva Pharma AG, Aesch, CH) nach Anästhesieeinleitung antibiotisch abgedeckt.

Sämtliche Hunde wurden von derselben erfahrenen Chirurgin mittels Zugang über die Linea alba ovariohysterektomiert. Für die intraabdominalen Ligaturen wurde ein Catgutfaden verwendet. Mit PDS-Faden wurde die Bauchwand fortlaufend und die Subcutis in 2 Schichten mit Einzelknöpfen genäht. Die Haut wurde mit Metallklammern verschlossen und Wundspray (Topic® ad us. vet., Vétoquinol AG, Ittigen, CH) auf die Wundnaht gesprüht.

Aufwachphase

Die Hunde wurden in ihre Boxen transportiert und nach Wiedererlangen des Schluckreflexes extubiert. Die Ringerlaktatinfusion wurde auf 2ml/kg/h reduziert und 24 Stunden nach Ende der Operation zusammen mit dem i.v.-Katheter entfernt. Bis zum Erreichen von 38.0°C Rektaltemperatur wurden die Hunde mit einer Rotlichtwärmelampe gewärmt. Nach dem vollständigen Erwachen wurde ihnen Wasser zur freien Verfügung und am Abend nach der Operation Futter angeboten.

5.7 Postoperative Überwachung

Die Hunde wurden zu den Zeitpunkten T=0.5, T=1, T=2, T=4, T=8, T=12, T=18, T=21, T=24, T=36, T=45, T=60, T=70 Stunden nach Ende der Isofluranzufuhr (T=0) bezüglich Sedationsgrad, Schmerzen und Vitalparameter beurteilt.

Sämtliche Überwachungsschritte wurden auf Video festgehalten.

Im Folgenden werden die Sedations- und die einzelnen Schmerzevaluationsskalen erläutert:

5.7.1 Beurteilung der Sedation

Wie in Abbildung 6 ersichtlich, wurde die Tiefe der Sedation in 4 Stärkegrade eingeteilt:

Hund ist vollständig wach, kann laufen	0
Hund ist leicht sediert, kann aber Kopf heben	1
Hund ist stark sediert, aber ansprechbar	2
Hund schläft tief, reagiert nicht auf ansprechen	3

Abbildung 6: Einteilung des Sedationsgrades in 4 Stärkegrade

5.7.2 Beurteilung der Schmerzen

Zur Beurteilung der Schmerzen wurden vier verschiedene Schmerzska- len eingesetzt.

- **Visuelle analoge Schmerzskala (Visual Analogue Pain Scale = VAS)**

Bei der visuellen analogen Schmerzskala handelt es sich um eine subjektive Beurteilung durch den Beobachter. Anhand der Betrachtung des Tiers in seiner Box wird die

Schmerzhaftigkeit des Tieres eingeschätzt und auf einer 100 mm langen Linie eingetragen, wobei 0 mm keine Schmerzen und 100 mm grösstmögliche zu erwartende Schmerzen für den erfolgten Eingriff bedeuten (Abb. 7). Der VAS Wert wurde in kompletter Ruhe, vor jeglicher Interaktion des Hundes mit dem Beobachter notiert. Bei der anschliessenden Auswertung wurde ausgemessen, wo das Kreuz gesetzt wurde.

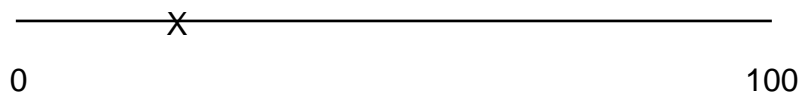


Abbildung 7: Visuelle analoge Schmerzskala; das Beispiel zeigt ein Kreuz bei 20 mm

- **Kombinierte Schmerzbeurteilungsskala–Kurzform (Glasgow Composite Measure Pain Scale – Short form = CMPS-SF)**

Der Test setzt sich aus sechs Teilen zusammen. Anhand von Beobachtung, Ganganalyse, Palpation und allgemeinem Eindruck wurden dem Patienten in jeder Kategorie Punkte zugeteilt und diese anschliessend addiert (Abb. 8). Mittels der erreichten Gesamtpunktzahl wurde entschieden, ob ein Tier zusätzliche Schmerzmittel erhielt. Bei einem Punktetotal von >6/24 Punkten bei einem gehfähigen Tier oder >5/20 bei einem nicht-gehfähigen Tier wurde die Schmerzbelastung als zu hoch eingestuft und das Tier erhielt zusätzliche Schmerzmittel („rescue“ Methadon 0.3 mg/kg i.m.).

A: Betrachte den Hund in der Box (nicht ansprechen):			
Ruhiger Hund	0	Ignoriert er Wunde?	0
Heult oder fiept	1	Betrachtet er Wunde?	1
Stöhnt	2	Leckt er an Wunde?	2
Schreit	3	Reibt er an Wunde?	3
		Kaut er an Wunde?	4
B: Hund anleinen und aus Box führen (nur wenn gehfähig, sonst weiter zu C) Wenn Hund aufsteht und läuft, ist er?			
Normal	0		
Lahm	1		
Langsam und zögernd	2		
Steif	3		
Verweigert Bewegung	4		
C: 5cm um Wunde herum sanft abtasten			
Keine Reaktion	0		
Schaut zurück	1		
Zuckt zusammen/weicht zurück	2		
Knurrt	3		
Schnappt	4		
Schreit	5		
D: Allgemeiner Eindruck			
Glücklicher, zufriedener Hund	0	Fühlt er sich wohl?	0
Ruhiger Hund	1	Ist er unruhig?	1
Gleichgültiger Hund	2	Ist er ruhelos?	2
Ängstlicher, nervöser Hund	3	Krümmt er sich/ Ist er angespannt?	3
Nicht ansprechbar/ deprimierter Hund	4	Ist er starr vor Schmerz?	4
Punktzahl:			
Maximale Punktzahl mit B (gehfähiger Hund)	24		
Maximale Punktzahl ohne B (nicht gehfähiger Hund)	20		
Punktzahl >6/24 oder >5/20 → Rescue Drug verabreichen			

Abbildung 8: Kombinierte Schmerzbeurteilungsskala –Kurzform (Glasgow composite measure pain scale- Short form); dem Tier wird in jeder Unterkategorie eine Punktzahl zugewiesen und auf Grund der Gesamtpunktzahl entschieden, ob es zusätzliche Schmerzmittel erhält. (<http://www.gla.ac.uk>; deutsche Übersetzung nach R.Wuhrmann).

Druckreizschwellenmessgerät (Pain-Threshold Pressure Device)

Dabei handelt es sich um ein in der Hand gehaltenes Gerät mit einem vorne abgerundeten 3 mm² breiten Metallstift (Abb. 9). Dieser Metallstift wurde 1cm neben der Wunde auf der Haut des Tieres platziert und manuell ein graduell ansteigender Druck auf die Haut ausgeübt. Sobald das Tier eine Reaktion zeigte (Abwehrbewegung, Lautäusserung, Verspannen des Abdomens, etc.), wurde die Messung abgebrochen und der entsprechende Druck in Newton auf der Anzeige abgelesen und notiert. Dieser Test wurde pro Messzeitpunkt drei Mal wiederholt. Blieb eine Reaktion des Tieres bis zum Erreichen des individuell bei den Ausgangswerten festgelegten Maximaldrucks (max. 13 Newton) aus, wurde die Messung abgebrochen und der individuelle Maximaldruck notiert.

Es wurde jeweils der höchste Wert aus den drei Messungen als Maximalwert des jeweiligen Zeitpunkts bestimmt.

Um den Durchschnittsdruck zu berechnen wurden die drei Messwerte eines jeden Zeitpunkts addiert und durch drei geteilt. Bei Hunden, welche die Berührung des Messgerätes antizipierten und bei denen gewisse Messungen folglich nicht aussagekräftig waren, wurde der Durchschnitt der vorhandenen aussagekräftigen Messungen berechnet. Antizipierte ein Tier bei allen drei Messungen, wurde der Hund für den jeweiligen Messzeitpunkt aus der Statistik entfernt.



Abbildung 9: Druckreizschwellenmessgerät mit abgerundeter Metallspitze (Fotos A.Schwarz).

- **Dynamische und Interaktive Visuelle Analoge Schmerzskala (Dynamic and interactive visual analogue scale (DIVAS))**

Der DIVAS ist eine Abwandlung des VAS (Abb. 10). Anders als beim VAS wird das Tier aber nicht nur mittels passiver Beobachtung beurteilt, sondern auch das interaktive Verhalten des Tieres mit dem Beobachter fließt in die Beurteilung mit ein. Der DIVAS wurde deshalb nach der Durchführung aller anderen Schmerzbeurteilungstests durchgeführt.

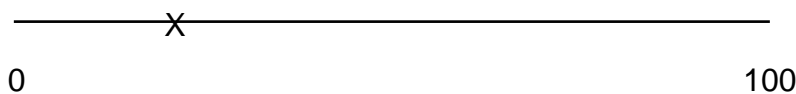


Abbildung 10: Dynamische und Interaktive Visuelle Analoge Schmerzskala; das Beispiel zeigt ein Kreuz bei 20 mm. Im Unterschied zum VAS wird der DIVAS nach der Interaktion des Tieres mit dem Beobachter durchgeführt. Somit fließt die Interaktion in die Beurteilung ein.

5.7.3 Vitalparameter

Die Vitalparameter wurden immer in derselben Reihenfolge zu allen Schmerzbeurteilungszeitpunkten bestimmt und notiert. Die Atemfrequenz wurde vor Interaktion mit dem Tier bestimmt, hechelnde Hunde wurden aus der Statistik für die Atemfrequenz ausgeschlossen.

Anschliessend wurde das Tier aus der Boxe geführt oder, falls noch nicht gehfähig, in der Boxe untersucht und Schleimhautfarbe, kapilläre Rückfüllzeit sowie Herzfrequenz bestimmt. Die Rektaltemperatur wurde als letztes gemessen. Sie wurde postoperativ zu besagten Zeitpunkten bestimmt bis die Tiere normotherm ($\geq 38.0^{\circ}\text{C}$) waren sowie zusätzlich am zweiten und dritten Tag vor der Tablettenapplikation und bei der Abschlussuntersuchung.

Sämtliche Nebenwirkungen und auftretende Komplikationen wurden notiert.

5.7.4 Abschlussuntersuchung der Hunde

Nach Beendigung der Studie wurden alle Tiere noch einmal klinisch untersucht sowie die Leber- und Nierenwerte (Alanin-Aminotransferase (ALAT), Aspartat-Aminotransferase (ASAT), Alkalische Phosphatase, Harnstoff, Kreatinin) kontrolliert und abnorme Werte notiert. Anschliessend wurden sie nach Hause entlassen.

Die Tiere wurden 10-14 Tage postoperativ am Tierspital Zürich oder bei ihrem Privattierarzt zur Entfernung der Hautklammern vorgestellt. Besitzer, welche die Klammern von ihrem Privattierarzt entfernen liessen, wurden telefonisch kontaktiert und zum Heilungsprozess und dem Allgemeinbefinden des Hundes befragt.

5.8 Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Softwarepaket package NCSS[®] 2007 (Version 07.1.20, LLC Kaysville Utah).

Ein nicht-parametrischer Wilcoxon-Rank-Sum Test (oder Mann-Whitney U Test) wurde eingesetzt um den Unterschied zwischen den Mittelwerten der beiden Gruppen zu untersuchen. Wenn nicht anders vermerkt, sind die Werte als Mittelwert +/- Standardabweichung (SD) dargestellt. Bei $p < 0.05$ wurde der Unterschied als statistisch signifikant angesehen.

6. Resultate

6.1 Patientengut

Zwanzig Hunde beendeten die Studie (Gruppe M: n=10 sowie Gruppe C: n=10). Drei Hunde mussten aus der Studie ausgeschlossen werden: Bei einer Hündin wurde intraoperativ festgestellt, dass sie schon kastriert war. Die zweite Hündin entwickelte eine Refluxösophagitis und die dritte Hündin hatte eine bakterielle Pyodermie im Bereich der Linea Alba. Die aus der Studie ausgeschlossenen Hunde wurden nicht in der Statistik berücksichtigt. Weitere Einzelheiten sind dem Kapitel 6.7 zu entnehmen. Die in die Studie eingeschlossenen Hunde gehörten elf verschiedenen Rassen an. Das Durchschnittsalter betrug 25 Monate (6 - 82 Monate) und das durchschnittliche Gewicht 20.2 kg (7.1 - 33.5 kg) (Tab. 1). Die beiden Gruppen unterschieden sich nicht bezüglich Alter und Gewicht.

Bei keinem der Hunde trat Erbrechen auf innerhalb 30 Minuten nach Applikation der Testsubstanz, was zu einer erneuten Verabreichung der Tablette geführt hätte.

Metamizol wurde in unzerteilbaren Tabletten verabreicht, was dazu führte, dass die applizierte Dosis zwischen 38.5 mg/kg und 55.6 mg/kg betrug. Rimadyl wurde auf 10 mg genau verabreicht, die Dosen lagen zwischen 3.9 mg/kg und 4.4 mg/kg.

Tabelle 1: Studiennummer (Nr), Medikament, Alter und Gewicht der Hunde. Aus der Studie ausgeschlossene Hunde sind nicht erfasst.

Nr	Medikament	Rasse	Alter (Monate)	Gewicht (kg)
1	Metamizol	Beagle	22	13
2	Carprofen	Magyar Vizsla	24	21.8
3	Carprofen	Mischling	24	27.9
4	Metamizol	Mischling	82	18.8
5	Metamizol	Akita Inu	15	22.2
6	Carprofen	Mischling	16	11.3
7	Metamizol	Mischling	12	12.7
8	Carprofen	Mops	11	8.2
9	Carprofen	Mops	19	7.1
10	Metamizol	Mischling	11	19.3
11	Metamizol	Belgischer Schäferhund	50	30.1
12	Carprofen	Weimaraner	51	26
13	Metamizol	Mischling	20	22.5
14	Carprofen	Mischling	7	24.1
15	Carprofen	Mischling	6	16.7
18	Carprofen	Riesenschnauzer	18	33.5
20	Carprofen	Chinesischer Schopfhund	20	9.8
21	Metamizol	Deutscher Schäferhund	14	28.1
22	Metamizol	Mischling	18	28.1
23	Metamizol	Entlebucher Sennenhund	59	22.5

6.2 Intraoperative Überwachung

Die intraoperativen Werte für Herzfrequenz, Atemfrequenz, mittleren arteriellen Blutdruck, Temperatur, endexpiratorische Isoflurankonzentration, endexpiratorisches Kohlenstoffdioxid und Fentanylverbrauch zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (Tab. 2). Die arterielle Sauerstoffsättigung (SpO₂) war bei allen Tieren zu jedem Zeitpunkt >90%. Die Anästhesiedauer betrug bei allen Tieren 120 Minuten.

Ein Hund der Metamizolgruppe regurgitierte intraoperativ.

Mehrere Hunde zeigten intraoperativ Arrhythmien. Atrioventrikuläre-Blöcke zweiten Grades traten bei fünf Hunden (drei der Metamizolgruppe und zwei der Carprofen-

gruppe) auf. Ein Hund der Carprofengruppe zeigte kurzzeitig ventrikuläre Extrasystolen. Bei zwei Hunden (je einer von beiden Gruppen) traten Ersatzschläge auf. Ein Hund der Carprofengruppe zeigte einen atrioventrikulären Block zweiten Grades, welcher kurzzeitig in einen totalen atrioventrikulären Block mit Ersatzrhythmus überging. Alle Arrhythmien normalisierten sich wieder ohne Therapie.

Tabelle 2: Intraoperative Werte der Herzfrequenz (HF), Atemfrequenz (AF), mittleren arteriellen Blutdruck (MAP), Temperatur, endexpiratorische Isoflurankonzentration (ETIso), endexpiratorisches Kohlenstoffdioxid (ETCO₂) und Fentanylverbrauch

Gruppe	HF (Schläge/min)	AF (Atemzüge/min)	MAP (mmHg)	Temperatur (C°)	ETIso (%)	ET CO ₂ (mmHg)	Fentanyl (µg/kg/h)
Metamizol	56 ± 11.3	16 ± 2.3	74 ± 6.6	37.0 ± 0.8	0.87 ± 0.15	44 ± 1.9	6.1 ± 2.19
Carprofen	52 ± 6.4	16 ± 2.4	76 ± 8.1	37.3 ± 0.6	0.9 ± 0.18	44 ± 1.8	6.1 ± 2.46
p-Wert	0.246	1	0.323	0.365	0.647	0.817	0.994

6.3 Postoperative Überwachung

6.3.1 Beurteilung der Sedation

Zum Zeitpunkt T=0.5 (d.h. 30 Minuten nach Ende der Anästhesie) waren die Hunde in der Carprofengruppe statistisch signifikant stärker sediert. Die Carprofengruppe erreichte zu diesem Zeitpunkt durchschnittlich 1.2 von drei möglichen Punkten auf der Sedationsskala, während die Metamizolgruppe 0.3 Punkte erreichte (p-Wert 0.0216). Bei T=1 und T=2 waren die Unterschiede nicht mehr signifikant (p-Wert bei T=1: 0.1337 und bei T=2: 0.0767). Ab dem Zeitpunkt T=4 erschienen beide Gruppen unsediert (0 Punkte) (Abb. 11).

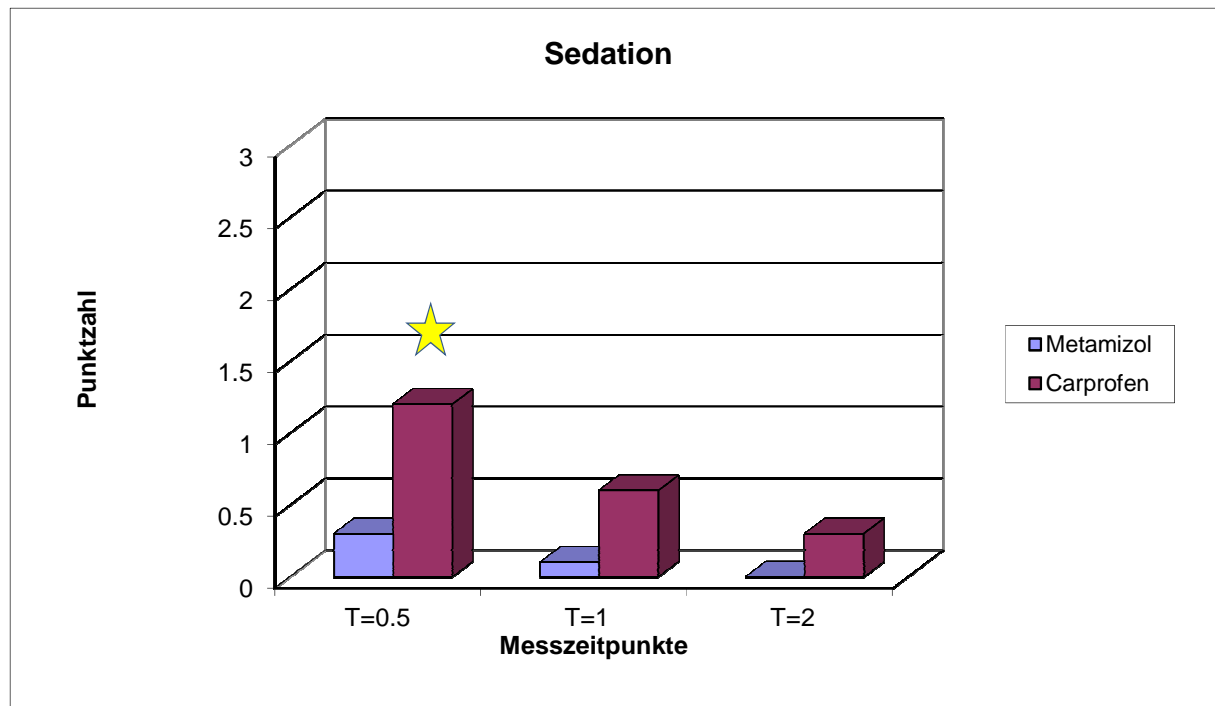


Abbildung 11: Grad der Sedation 0.5, 1 und 2 Stunden nach Anästhesieende bei ovariohysterektomierten Hunden, welche präoperativ mit Metamizol oder Carprofen behandelt wurden. * = statistisch signifikanter Unterschied

6.3.2 Beurteilung der Schmerzen

6.3.2.1 Visuelle analoge Schmerzskala (VAS)

Die Resultate des VAS zwischen den beiden Gruppen waren zu keinem Zeitpunkt statistisch signifikant unterschiedlich und sind in Abbildung 12 graphisch dargestellt.

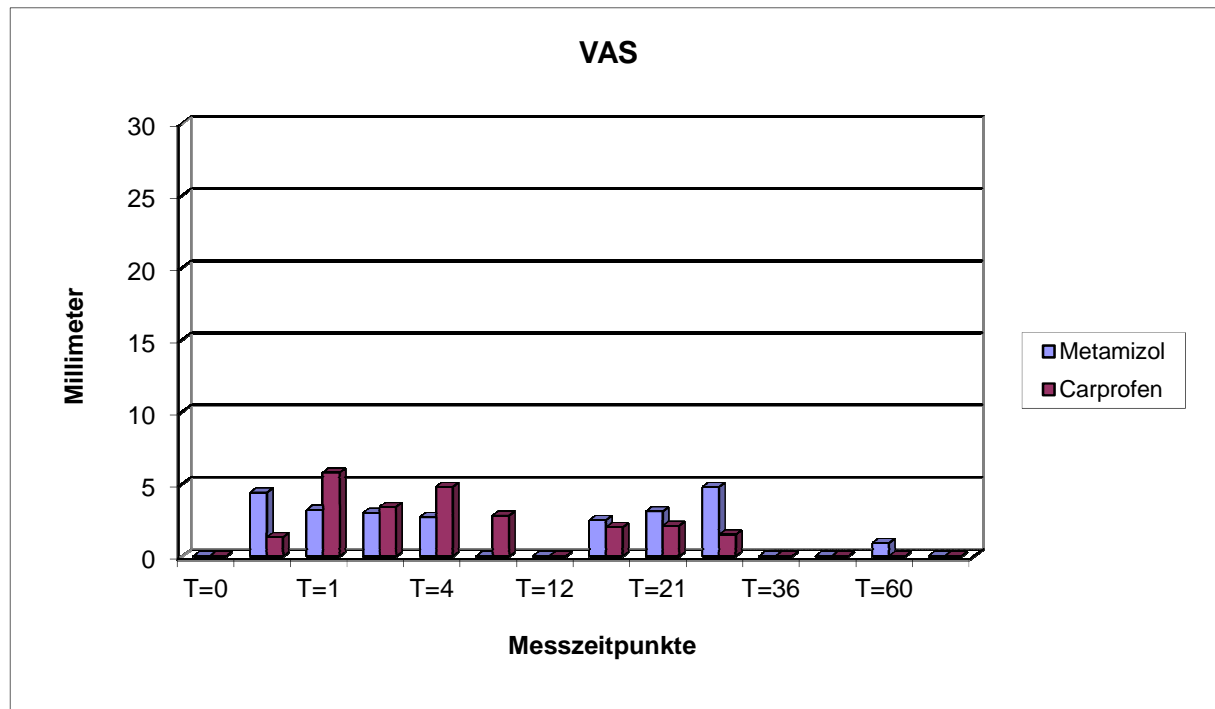


Abbildung 12: Resultate des VAS von T=0 bis T=60 bei 20 Hunden vor und nach Ovariohysterektomie, welche präoperativ mit Carprofen (n=10) oder Metamizol (n=10) behandelt wurden.

6.3.2.2 Kombinierte Schmerzbeurteilungsskala (CMPS-SF)

Beim Zeitpunkt T=0.5 erreichte die Metamizolgruppe mit 2.4 Punkten im Vergleich zu 1.4 Punkten bei der Carprofengruppe eine statistisch signifikant höhere Punktzahl. Im weiteren Verlauf der Studie erreichten beide Medikamentengruppen ähnliche Werte und die Unterschiede waren nicht mehr signifikant (Abb. 13).

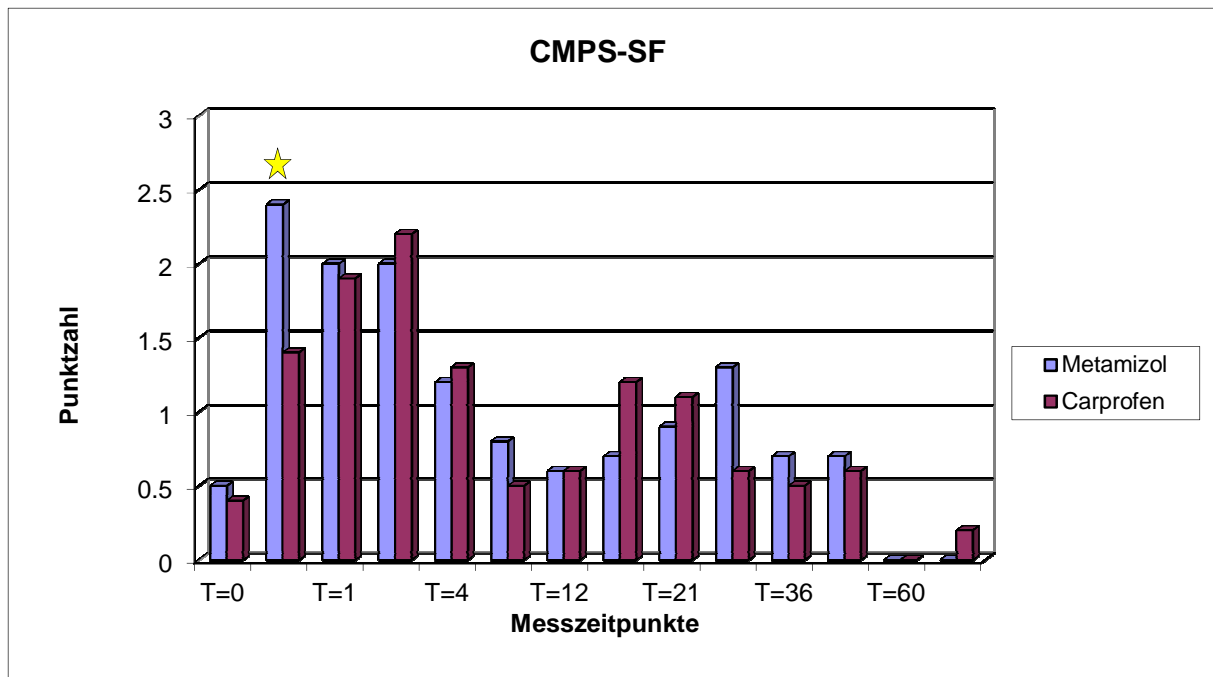


Abbildung 13: Punktzahlen im CMPS von T=0 bis T=60 bei Hunden vor und nach Ovariohysterektomie, welche präoperativ mit Carprofen (n=10) oder Metamizol (n=10) behandelt wurden.

(Max. Punktzahl = 24 in gehfähigen und 20 Punkte in nicht-gehfähigen Patienten, zusätzliches Methadon wurde bei mehr als 6 Punkten bei gehfähigen und bei mehr als 5 Punkten bei nicht-gehfähigen Patienten verabreicht.) * = statistisch signifikanter Unterschied

6.3.2.3 Druckreizschwellenmessgerät

Der vor der Operation bestimmte Maximaldruckwert betrug bei der Metamizolgruppe 8.7 Newton und bei der Carprofengruppe 7.33 Newton. Als Durchschnittsdruck wurde für die Metamizolgruppe vor der Operation 6.2 Newton berechnet und für die Carprofengruppe 5.86 Newton. Sowohl bei den Maximaldruckwerten wie auch bei den Durchschnittsdruckwerten waren die Unterschiede zwischen den Gruppen während der Studie klein und nie statistisch signifikant (Abb. 14 und 15).

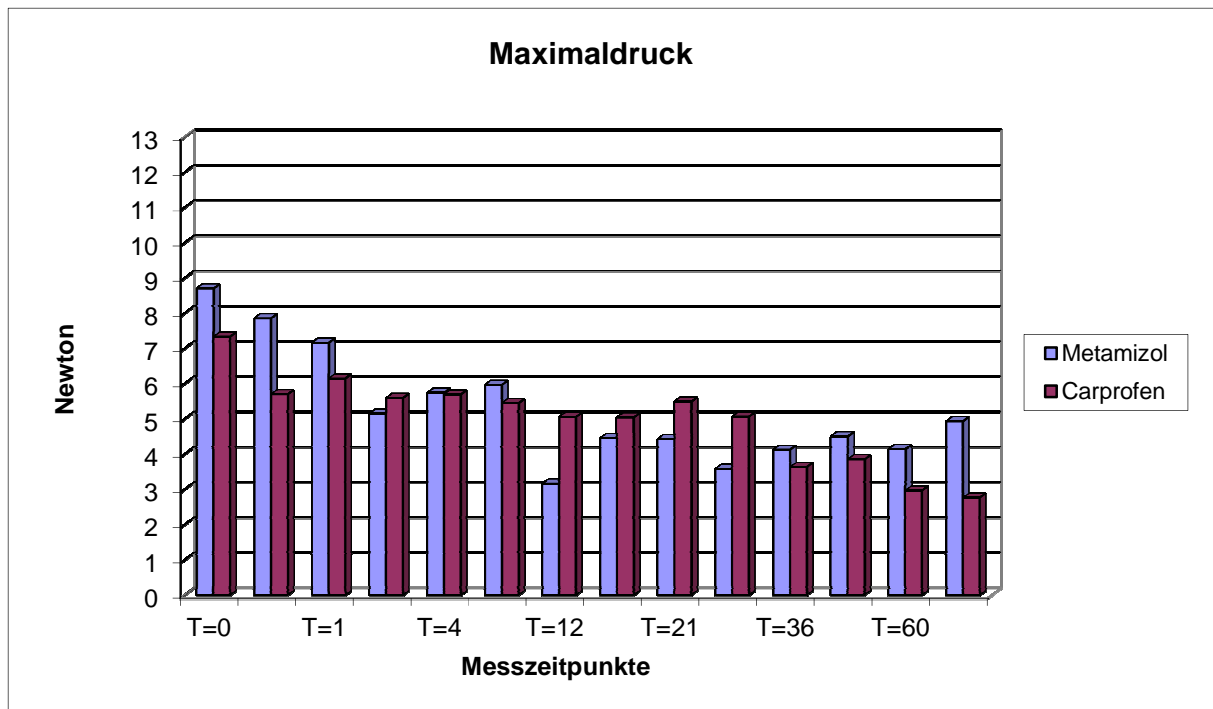


Abbildung 14: Mit dem Schmerzschwellen-Druckgerät gemessene Maximaldrücke bei Hunden vor und nach Ovariohysterektomie, welche präoperativ mit Carprofen oder Metamizol behandelt wurden.
(T=0: n=20; T=0.5: n=19; T=1: n=19; T=2: n=17; T=4: n=16; T=8: n=15; T=12: n=17; T=18: n=13; T=21: n=16; T=24: n=15; T=36: n=15; T=45: n=13; T=60: n=11; T=70: n=12)

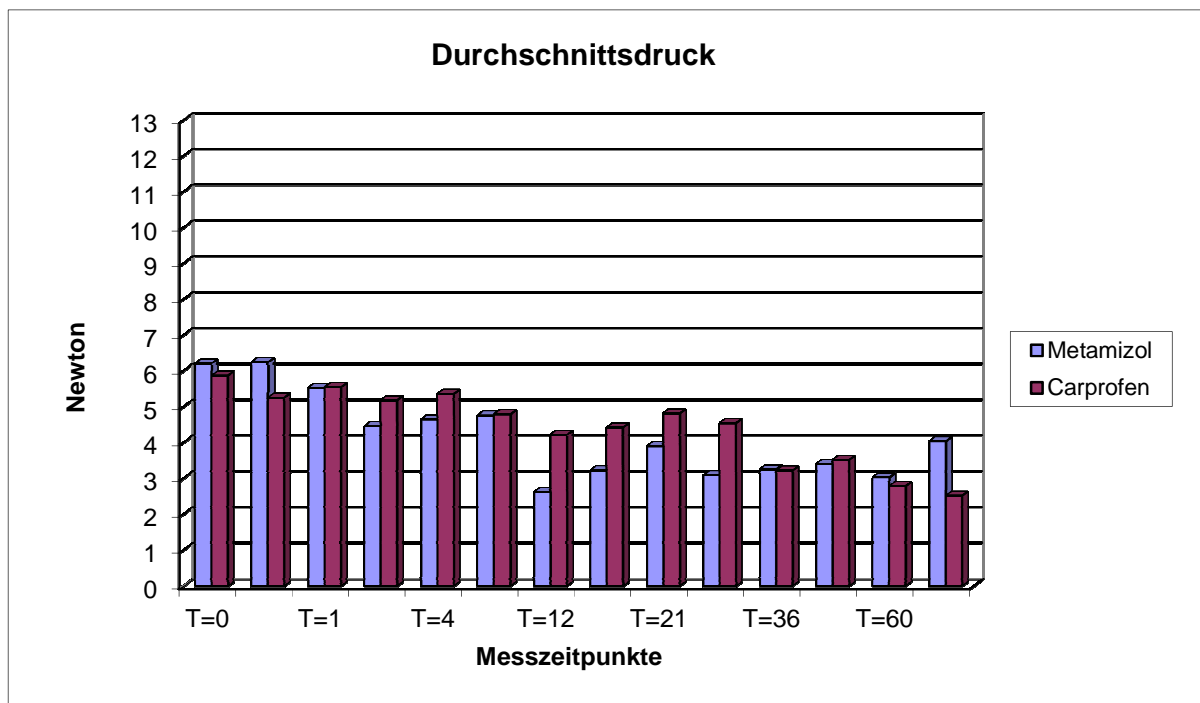


Abbildung 15: Aus jeweils drei angestrebten Messungen pro Hund und Zeitpunkt errechnete Durchschnittsdrücke des Schmerzschwellen-Druckgerät bei Hunden vor und nach Ovariohysterektomie, welche präoperativ mit Carprofen oder Metamizol behandelt wurden.
(T=0: n=20; T=0.5: n=19; T=1: n=19; T=2: n=17; T=4: n=16; T=8: n=15; T=12: n=17; T=18: n=13; T=21: n=16; T=24: n=15; T=36: n=15; T=45: n=13; T=60: n=11; T=70: n=12)

6.3.2.4 DIVAS

Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen war im DIVAS beim Zeitpunkt T=0.5 knapp nicht statistisch signifikant unterschiedlich ($p=0.0675$) (Tab. 3). Metamizol erreichte einen mittleren Wert von 10.4 mm während Carprofen mit einem Wert von 3 mm deutlich tiefer lag. Bei der nächsten Messung zu Zeitpunkt T=1 waren sich die beiden Gruppen mit Werten von 10.6 mm respektive 10 mm sehr ähnlich. Im weiteren Verlauf der Studie erreichten die mit Metamizol behandelten Tiere tendenziell höhere Werte als die Carprofengruppe (Abb. 16).

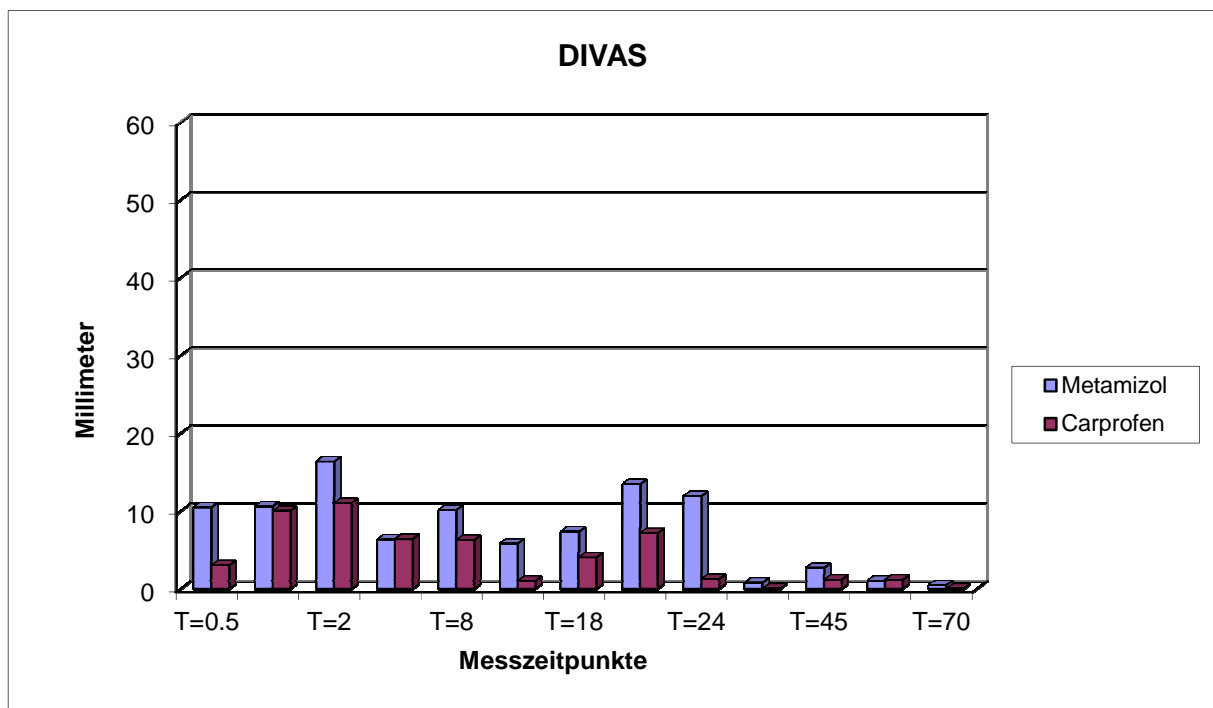


Abbildung 16: Punktzahlen im DIVAS von T=0.5 bis T=60 bei Hunden nach Ovariohysterektomie, welche präoperativ mit Carprofen (n=8) oder Metamizol (n=9) behandelt wurden.

Tabelle 3: p-Werte der Sedation und Schmerzbeurteilung zwischen den Gruppen. Die **fettgedruckten** Werte sind statistisch signifikant unterschiedlich ($p < 0.05$). NA: nicht anwendbar

Zeitpunkt	Sedation	VAS	CMPS-SF	Maximaldruck	Durchschnittsdruck	DIVAS
T=0	NA	NA	0.4533	0.6763	0.6776	NA
T=0.5	0.0216	0.1799	0.0272	0.3438	0.3845	0.0675
T=1	0.1337	0.6909	0.5050	0.6771	0.8500	0.7990
T=2	0.0767	0.8038	0.2425	0.9698	0.9396	0.4164
T=4	NA	0.5848	0.8730	0.9697	0.9697	0.8293
T=8	NA	0.1681	0.6867	0.9092	0.9395	0.6112
T=12	NA	NA	1.0000	0.3783	0.3783	0.1352
T=18	NA	1.0000	0.9001	0.8481	0.9694	0.4191
T=21	NA	0.9568	0.8978	0.7896	0.9093	0.4628
T=24	NA	0.5842	0.8888	0.7593	0.7593	0.2718
T=36	NA	NA	1.0000	0.6155	0.6709	0.4094
T=45	NA	NA	0.6901	0.9066	0.9689	0.5623
T=60	NA	0.3681	NA	0.4922	0.5447	1.0000
T=70	NA	NA	0.3681	0.1824	0.1697	0.4094

6.4 Vitalparameter

Prä- und postoperative Werte für Herzfrequenz (HF), Atemfrequenz (AF) und Körpertemperatur (T) waren bei einzelnen Werten statistisch signifikant unterschiedlich zwischen den Gruppen bei T=1, T=21 und T=60 für die AF, und bei T=4 für die HF (s. Tab. 4).

Tabelle 4: Postoperative Werte der Herzfrequenz (HF; Schläge/min), Atemfrequenz (AF; Atemzüge/min) und Körpertemperatur (T; °C); wenn nicht anders beschrieben: n=10. Hechelnde Hunde wurden aus der Statistik für die Atemfrequenz ausgeschlossen; die Temperatur wurde postoperativ gemessen bis $T > 38.0^{\circ}\text{C}$, deshalb wird n mit der Zeit kleiner; nach 24 Stunden wurde die Temperatur einmal täglich gemessen; **fettgedruckt:** statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen

	Gruppe C	Gruppe M	p-Wert
HF prä	98 ± 25.7	98 ± 25.1	0.958
AF prä	23 ± 4.3 (n=7)	29 ± 13.2 (n=5)	0.638
T prä	38.6 ± 0.31	38.5 ± 0.44	0.688
HF 0.5h	88 ± 21.9	98.2 ± 19.4	0.353
AF 0.5h	21 ± 8.0 (n=8)	30 ± 18.0 (n=6)	0.116
T 0.5 h	37.2 ± 0.86	37.2 ± 0.70	0.915
HF 1h	82 ± 32.0	95 ± 14.2	0.332
AF 1h	18 ± 6.5 (n=8)	24 ± 7.5 (n=5)	0.018
T 1h	36.8 ± 0.92	37.2 ± 0.41	0.217
HF 2h	90 ± 19.7	94 ± 15.3	0.746
AF 2h	27 ± 19.7	23 ± 6.7 (n=6)	0.867
T 2h	36.9 ± 0.69 (n=7)	37.4 ± 0.29 (n=8)	0.119
HF 4h	86 ± 12.5	99 ± 14.0	0.025
AF 4h	22 ± 4.8	23 ± 7.4 (n=8)	0.747
T 4h	37.5 ± 0.74	37.9 ± 0.25 (n=8)	0.201
HF 8h	89 ± 17.5	104 ± 21.7	0.165
AF 8h	24 ± 9.7 (n=9)	25 ± 13.4 (n=5)	0.905
T 8h	38.1 ± 0.42 (n=4)	38.3 ± 0.31 (n=3)	0.321
HF 12h	98 ± 17.9	93 ± 10.8	0.33
AF 12h	23 ± 8.4 (n=9)	28 ± 8.3 (n=6)	0.064
HF 18h	91 ± 17.4	92 ± 13.8	0.846
AF 18h	22 ± 8.9 (n=9)	33 ± 13.9 (n=9)	0.013
HF 21h	91 ± 17.3	84 ± 6.9	0.303
AF 21h	20 ± 8.0	34 ± 6.9	0.004
T 21h	38.5 ± 0.5	38.5 ± 0.2	0.781
HF 24h	91 ± 17.4	92 ± 8.0	0.941
AF 24h	27 ± 9.6 (n=9)	30 ± 17.2 (n=5)	0.843
HF 36h	87 ± 18.3	85 ± 11.4	0.814
AF 36h	19 ± 6.2	22 ± 4.6	0.270
HF 45h	87 ± 16.1	82 ± 8.5	0.334
AF 45h	24 ± 8.1 (n=8)	28 ± 8.6 (n=5)	0.765
T 45h	38.3 ± 0.51	38.4 ± 0.19	0.584
HF 60h	94 ± 16.6	87 ± 11.0	0.50
AF 60h	18 ± 4.7 (n=9)	28 ± 6.2 (n=5)	0.018
HF 70h	89 ± 17.2	86 ± 9.4	0.423
AF 70h	26 ± 9.1 (n=7)	27 ± 8.7 (n=6)	0.630
T 70h	38.5 ± 0.35	38.3 ± 0.4	0.41

6.5 Serumspiegel

Die ermittelten Serumspiegel von Carprofen und den Metamizolmetaboliten 4-Methylaminoantipyrin (MAA) und 4-Aminoantipyrin (AA) sind in Tabelle 5 ersichtlich. In Tabelle 6 sind die Ergebnisse der pharmakokinetischen Analyse dargestellt.

Tabelle 5: Serumspiegel der einzelnen Hunde zur jeweiligen Entnahmezeit vor (0h) und nach (4h bis 24h) Tablettenapplikation.

Rimadyl Tablette (4 mg/kg Carprofen)

Entnahmezeit	Carprofenkonzentration [mg/l] bei den einzelnen Hunden (Studiennummer)									
	2	3	6	8	9	12	14	15	18	20
0h	< LoQ	< LoQ	< LoQ	< LoQ	< LoQ	< LoQ	< LoQ	< LoQ	< LoQ	< LoQ
4h	5.08	13.3	21.8	5.04	16.4	5.38	2.44	7.26	11.4	10.6
6h	5.45	16.6	17.1	6.36	13.5	5.13	2.41	11.9	11.4	14.0
12h	13.7	17.9	8.30	5.46	12.0	19.4	8.11	14.8	10.5	13.4
16h	28.3	11.0	5.18	6.32	9.78	17.7	6.92	12.6	7.30	7.88
20h	20.7	7.19	4.51	7.90	6.54	12.9	6.31	7.50	5.17	6.39
24h	15.5	5.79	4.75	9.74	5.50	9.42	5.42	4.90	3.77	3.79

< LoQ = 0,025 mg/l

Metamizoltablette (50 mg/kg): 4-Methylaminoantipyrin

Entnahmezeit	4-Methylaminoantipyrinkonzentration [mg/l] bei den einzelnen Hunden (Studiennummer)										
	1	4	5	7	10	11	13	17	21	22	23
0h	< LoQ	< LoQ	< LoQ	< LoQ	< LoQ	< LoQ	< LoQ	< LoQ	< LoQ	< LoQ	< LoQ
4h	19.0	33.5	18.5	2.30	8.93	10.0	11.4	8.57	7.67	5.86	18.6
6h	19.4	28.7	15.9	3.17	9.06	15.3	16.5	8.43	5.04	5.89	10.3
12h	8.81	9.08	4.39	9.88	13.5	4.34	9.05	3.97	2.17	10.5	6.30
16h	5.91	3.49	1.21	7.57	13.5	1.85	5.74	1.12	1.09	5.60	2.09
20h	3.23	0.95	0.45	4.71	9.30	0.80	3.51	0.28	1.16	4.05	0.69
24h	1.99	0.31	0.20	3.25	5.50	0.33	2.69	0.12	0.57	2.20	0.29

< LoQ = 0,025
mg/l

Metamizoltablette (50 mg/kg): 4-Aminoantipyrin

Entnahmezeit	Aminoantipyrinkonzentration [mg/l] bei den einzelnen Hunden (Studiennummer)										
	1	4	5	7	10	11	13	17	21	22	23
0h	< LoQ	< LoQ	< LoQ	< LoQ	< LoQ	< LoQ	< LoQ	< LoQ	< LoQ	< LoQ	< LoQ
4h	6.43	6.04	3.79	0.57	2.63	4.81	4.95	3.23	3.33	1.82	7.12
6h	7.63	9.05	5.89	1.31	3.28	7.69	6.44	4.40	4.18	2.45	7.88
12h	5.55	11.9	6.73	3.88	4.25	5.86	5.82	6.84	3.49	6.48	9.70
16h	3.31	9.73	4.41	4.08	5.57	4.29	4.38	4.39	2.92	6.35	6.90
20h	2.10	5.19	2.79	3.45	5.52	2.81	3.33	2.24	3.36	6.31	4.67
24h	0.89	3.03	1.87	2.83	5.36	1.59	2.91	1.51	2.84	4.80	2.03

< LoQ = 0,025
mg/l

Tabelle 6: Pharmakokinetik von Metamizol und zwei Metamizolmetaboliten (Non-compartment model Analyse) nach 50 mg/kg peroralem Metamizol sowie von Carprofen nach 4 mg/kg peroralem Carprofen.

Analyte	Subject	C _{max} (mg/L)	T _{max} (hr)	t _½ (hr)	AUC _{last} (hr*mg/L)	AUC _{INF} (hr*mg/L)	AUC _{INF_pred} (hr*mg/L)	AUMC _{last} (hr*hr*mg/L)	MRT _{last} (hr)	V _z (L/kg)	Cl (L/hr/kg)	Rsq	Lambda _z (1/hr)
4 - Amino- antipyrin	1	7.63	6	4.66	101	107	108	1016	10.06	3.14	0.47	0.978	0.149
	4	11.90	12	4.75	180	200	200	2187	12.18	1.71	0.25	0.998	0.146
	5	6.73	12	6.45	101	119	118	1186	11.73	3.92	0.42	0.999	0.107
	7	4.08	16	15.16	62	124	124	944	15.19	8.82	0.40	0.998	0.046
	10*	5.57	16	144.29	97	1213	1216	1421	14.59	8.58	0.04	0.914	0.005
	11	7.69	6	5.59	106	119	119	1170	11.03	3.39	0.42	0.993	0.124
	13	6.44	6	11.78	106	156	154	1250	11.75	5.45	0.32	0.977	0.059
	17	6.84	12	5.33	91	103	102	1087	11.95	3.74	0.49	0.990	0.130
	21	4.18	6	36.55	75	225	225	942	12.56	11.73	0.22	0.727	0.019
	22	6.48	12	19.82	108	245	251	1611	14.93	5.83	0.20	0.767	0.035
	23	9.70	12	4.53	152	165	170	1769	11.66	1.98	0.30	0.958	0.153
	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	NMiss	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Mean	7.12	10.0	11.55	108.18	156.47	157.15	1326	12.30	5.01	0.35	0.938	0.094
	SD	2.34	3.65	10.21	34.35	51.45	52.62	391	1.61	3.12	0.10	0.102	0.049
	Min	4.08	6.00	4.66	62.13	102.63	102.21	942	10.06	1.71	0.20	0.73	0.023
	Median	6.79	12.00	6.02	103.60	139.92	139.02	1186	11.85	3.83	0.36	0.98	0.121
	Max	11.90	16.00	36.55	179.56	245.12	251.37	2187	15.19	11.73	0.49	1.00	0.153
	Geo. Mean	6.83	9.36	8.87	103.68	149.38	149.82	1280	12.214	4.28	0.34	0.93	0.078
	CV% Geo. Mean	33.75	40.82	82.06	31.18	32.55	32.99	2766	12.64	63.76	32.55	11.90	82.059
	95% CI Lower Mean	5.50	7.39	4.25	83.61	119.67	119.50	1065	11.16	2.78	0.28	0.87	0.059
	95% CI Upper Mean	8.84	12.61	18.86	132.76	193.28	194.79	1592	13.45	7.24	0.42	1.01	0.129

Analyte	Subject	C _{max} (mg/L)	T _{max} (hr)	t _½ (hr)	AUC _{last} (hr*mg/L)	AUC _{INF} (hr*mg/L)	AUC _{INF_pred} (hr*mg/L)	AUMC _{last} (hr*hr*mg/L)	MRT _{last} (hr)	V _z (L/kg)	Cl (L/hr/kg)	Rsqr	Lambda _z (1/hr)
4 - Methyl- aminoan- tipyrin	1	9.76	4	3.28	55	56	56	306	5.53	4.24	0.90	0.994	0.211
	4	33.50	4	2.29	279	280	280	1950	6.99	0.59	0.18	0.998	0.303
	5	18.50	4	3.08	148	149	149	990	6.69	1.49	0.34	0.997	0.225
	7	9.88	12	6.56	125	155	155	1714	13.75	3.05	0.32	0.995	0.106
	10*	13.50	12	6.18	233	282	283	3007	12.92	1.58	0.18	0.990	0.112
	11	15.30	6	3.24	124	126	126	946	7.62	1.86	0.40	1.000	0.214
	13	16.50	6	6.66	188	214	212	1853	9.87	2.25	0.23	0.994	0.104
	17	8.57	4	2.33	85	86	86	643	7.56	1.97	0.58	0.991	0.297
	21	7.67	4	4.56	64	68	69	533	8.31	4.84	0.74	0.997	0.152
	22	10.50	12	5.94	137	155	155	1630	11.93	2.75	0.32	0.970	0.117
	23	18.60	4	2.68	140	141	141	1051	7.50	1.37	0.35	0.997	0.259
	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	NMiss	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Mean	14.88	6.00	4.13	135	143	143	1330	8.57	2.53	0.44	0.991	0.197
	SD	7.74	3.27	1.76	65	67	67	788	2.54	1.54	0.23	0.012	0.
	Min	7.67	4.00	2.29	55	56	56	306	5.53	0.59	0.18	0.963	
	Median	12.90	4.00	3.27	131	145	145	1051	7.59	2.11	0.34	0.992	
	Max	3.50	12.00	6.66	279	280	280	3007	13.75	5.87	0.90	1.000	
	Geo. Mean	13.45	5.40	3.81	121	129	129	1109	8.27	2.13	0.39	0.991	
	CV% Geo. Mean	48.14	47.60	44.25	51	53	53	75	28.09	70.91	52.87	1.189	
	95% CI Lower Mean	9.34	3.66	2.87	88	95	95	798	6.75	1.43	0.27	0.983	
	95% CI Upper Mean	20.41	8.34	5.38	181	191	191	1836	10.39	3.63	0.60	1.000	

Analyte	Subject	C _{max} (mg/L)	T _{max} (hr)	t _½ (hr)	AUC _{last} (hr*mg/L)	AUC _{INF} (hr*mg/L)	AUC _{INF_pred} (hr*mg/L)	AUMC _{last} (hr*hr*mg/L)	MRT _{last} (hr)	V _z (L/kg)	Cl (L/hr/kg)	Rsqr	Lambda _z (1/hr)
Metamizol	1	23.80	4	5.04	234	244	246	2001	8.55	1.49	0.20	0.977	0.157
	4	57.30	4	4.07	675	705	704	6143	9.10	0.42	0.07	0.996	0.170
	5	32.30	4	5.24	367	391	390	3235	8.81	0.97	0.13	0.997	0.124
	7	20.10	12	8.62	274	385	384	3899	14.25	1.61	0.13	0.997	0.080
	10*	27.90	16	10.09	483	717	720	6490	13.44	1.01	0.07	0.997	0.069
	11	33.70	6	5.16	340	362	363	3147	9.24	1.03	0.14	0.997	0.137
	13	33.50	6	8.57	432	535	530	4565	10.57	1.16	0.09	0.991	0.081
	17	18.80	6	4.34	261	277	276	2589	9.90	1.13	0.18	0.988	0.160
	21	16.10	4	12.45	207	271	293	2207	10.67	3.00	0.17	1.000	0.081
	22	25.00	12	10.12	362	521	520	4810	13.30	1.46	0.10	0.910	0.066
	23	37.60	4	4.44	434	456	458	4219	9.73	0.70	0.11	0.987	0.156
<hr/>													
	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	NMiss	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Mean	29.82	6.2	6.80	358	417	417	3682	10.41	1.29	0.13	0.982	0.118
	SD	12.08	3.2	2.92	136	140	140	1296	1.92	0.70	0.04	0.025	0.042
	Min	16.10	4.0	4.07	207	244	246	2001	8.55	0.42	0.07	0.91	0.06
	Median	28.65	5.0	5.20	351	388	387	3899	9.82	1.14	0.13	0.99	0.13
	Max	57.30	12.0	12.45	675	705	705	6143	14.25	3.00	0.20	1.00	0.17
	Geometric Mean	27.89	5.6	6.30	339	397	397	3379	10.27	1.45	0.13	0.982	0.110
	CV% Geometric Mean	39.43	46.2	41.97	36	34	33.7	38	17.24	56.12	33.55	2.630	41.97
	95% CI Lower Mean	21.18	3.9	4.72	261	317	316	2934	9.04	0.79	0.10	0.964	0.088
	95% CI Upper Mean	38.46	8.5	8.89	456	517	517	4640	11.79	1.79	0.16	1.00	0.148

*** Dieses Tier wurde im Mittelwert nicht mitberechnet**

Analyte	Subject	C _{max} (mg/L)	T _{max} (hr)	t _½ (hr)	AUC _{last} (hr*mg/L)	AUC _{INF} (hr*mg/L)	AUC _{INF_pred} (hr*mg/L)	AUMC _{last} (hr*hr*mg/L)	MRT _{last} (hr)	V _z (L/kg)	Cl (L/hr/kg)	Rsqr	Lambda _z (1/hr)
Carprofen	2	28.30	16	9.21	333	539	538	5225	15.71	0.10	0.01	0.999	0.075
	3	17.90	12	8.64	280	352	337	3189	11.38	0.14	0.01	0.966	0.080
	6	21.80	4	5.80	224	263	266	2090	9.35	0.13	0.02	1.000	0.120
	8	9.74	24	Missing	144	Missing	Missing	2045	14.18	Missing	Missing	Missing	Missing
	9	16.40	4	10.11	239	320	317	2654	11.08	0.18	0.01	0.976	0.069
	12	19.40	12	8.79	275	394	394	3969	14.44	0.13	0.01	1.000	0.079
	14	19.40	12	8.79	275	394	394	3969	14.44	0.13	0.01	1.000	0.079
	15	14.80	12	5.87	234	275	275	2902	12.43	0.12	0.01	0.997	0.118
	18	11.40	4	8.39	190	235	235	2102	11.08	0.21	0.02	0.999	0.083
	20	14.00	6	6.93	219	257	259	2465	11.23	0.16	0.02	0.975	0.100
	N	10	10	9	10	9	9	10	10	9	9	9	9
	NMiss	0	0	1	0	1	1	0	0	1	1	1	1
	Mean	17.31	11	8.06	241	337	335	3061	12.53	0.14	0.01	0.990	0.089
	SD	5.38	6	1.51	53	96	95	1043	2.04	0.03	0.00	0.014	0.019
	Min	9.74	4	5.80	144	235	235	2045	9.35	0.10	0.01	0.966	0.069
	Median	17.15	12	8.64	237	320	317	2778	11.90	0.13	0.01	0.999	0.080
	Max	28.30	24	10.11	333	539	538	5225	15.71	0.21	0.02	1.000	0.120
	Geometric Mean	16.58	9	7.92	236	326	324	2918	12.38	0.14	0.01	0.990	0.087
	CV% Geometric Mean	32.07	72	20.18	24	27	27	33	16.52	22.40	27.11	1.398	20.181
	95% CI Lower Mean	13.47	6	6.90	204	263	262	2315	11.07	0.12	0.01	0.980	0.075
	95% CI Upper Mean	21.16	15	9.22	279	410	408	3807	13.99	0.17	0.02	1.001	0.104

6.6 „Rescue Drugs“

Insgesamt drei Hunde erhielten je eine ‚rescue‘ Dosis Methadon verabreicht, weil ihre Gesamtpunktzahlen beim CMPS-SF den Grenzwert überschritt. Zwei dieser Hunde hatten Carprofen erhalten und überschritten die Maximalpunktzahl bei T=0.5 (Studiennummer 3) respektive T=2 (Studiennummer 20). Ein Hund aus der Metamizolgruppe zeigte deutliche Nausea sowie einen aufgekrümmten Rücken und überschritt die Maximalpunktzahl bei T=24. Der Metamizolserumspiegel dieses Tieres war viel tiefer als bei den anderen Tieren (Studiennummer 7, Vergleiche mit Tabelle 5).

6.7 Komplikationen

Drei Hunde mussten aus der Studie ausgeschlossen werden. Bei einer Hündin wurde intraoperativ festgestellt, dass sie schon kastriert war. Ein Hund der Metamizolgruppe entwickelte eine Refluxösophagitis. Der Ursprung der Refluxösophagitis ist möglicherweise beim Transport zwischen Operationssaal und Boxenstall zu suchen. Es handelte sich um eine 45 kg schwere Dogge und das Handling des grossen und schweren Tieres war dementsprechend schwierig. Die Hündin zeigte fünf und 15 Stunden postoperativ Erbrechen und war anorektisch. Eine weitere Applikation der Studienmedikation war deshalb kontraindiziert und die Hündin wurde aus der Studie ausgeschlossen. Die Diagnose der Ösophagitis wurde endoskopisch bestätigt. Die Therapie mit Ringerlaktatinfusion, Metoclopramid, Esomeprazol, Sucralfat, Cefazolin, Maropitant und Buprenorphin führte zur vollständigen Genesung.

Die dritte Hündin hatte eine bakterielle Pyodermie im Bereich der Linea Alba, welche erst beim Ausscheren des Bauches sichtbar wurde. Die Hündin wurde deshalb aus der Studie ausgeschlossen.

Als häufigste Nebenwirkung trat postoperativ vermehrtes Speicheln auf. Acht Hunde waren davon betroffen, fünf davon aus der Metamizolgruppe und drei aus der Carprofengruppe. Das Speicheln trat direkt nach dem Aufwachen auf und hielt (ohne Therapie) bei keinem Hund länger als acht Stunden an.

Bei vier Hunden trat postoperatives Erbrechen auf. Dies geschah bei drei Hunden innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Operation und bei einem Hund am dritten Studientag. Keiner der Hunde hat innerhalb der ersten halben Stunde nach Tabletengabe erbrochen, was eine erneute Applikation der Testsubstanz zur Folge gehabt hätte. Bei zwei Hunden begleiteten Anzeichen von Nausea das Erbrechen während zwei Hunde ohne Voranzeichen und ohne sichtbare Nausea oder unbeobachtet erbrachen. Alle vier betroffenen Hunde gehörten zur Metamizolgruppe.

Eine Hündin der Carprofengruppe, welche unter hormoneller Läufigkeitsverhütung stand, hatte eine glandulärzystische Hyperplasie des Endometriums. Sie wurde wie geplant kastriert, erhielt aber anschliessend Amoxicillin-Clavulansäure für 10 Tage.

Mehrere Hunde (drei Hunde in der Carprofengruppe und ein Hund in der Metamizolgruppe) entwickelten allergische Hautreaktionen auf die Klebefolie der OP-Abdecktücher. Bei einem Hund musste die Haut mit einem Kortisonschaum sowie antibiotischer Baktroban-Salbe behandelt werden.

6.8 Abschlussuntersuchung

Die bei der Abschlussuntersuchung gemessenen Leber- und Nierenwerte waren ebenso wie die präoperativen Werte alle im Normbereich (Tab. 7). Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen wurde bei den präoperativen Werten für die Alkalische Phosphatase und bei den postoperativen Werten für Kreatinin gefunden.

Tabelle 7: Präoperative Werte (prä) und Werte 70 Stunden postoperativ (post; bei der Abschlussuntersuchung) von Harnstoff (UREA), Kreatinin (CREA), Alkalischer Phosphatase (AP), Aspartat Transaminase (ASAT) und Alanin Transaminase (ALAT) beider Gruppen; **fettgedruckt:** statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen

	Gruppe C	Gruppe M
Urea (prä) mmol/l	5.8 ± 1.32	6.9 ± 1.11
Urea (post) mmol/l	5.5 ± 0.67	5.4 ± 0.83
Crea (prä) U/l	75 ± 14.94	81.6 ± 7.39
Crea (post) U/l	64.7 ± 11.82	83.0 ± 11.5
AP(prä) U/l	66.1 ± 33.31	32.6 ± 14.77
AP (post) U/l	83.3 ± 42.25	80.5 ± 39.76
ASAT(prä) U/l	32.9 ± 5.70	36.3 ± 5.19
ASAT(post) U/l	26.9 ± 4.95	23.8 ± 3.61
ALAT (prä) U/l	46.1 ± 24.81	52.7 ± 23.81
ALAT (post) U/l	41.0 ± 20.88	38.9 ± 12.39

6.9 Kontrolluntersuchung

Alle 20 Hunde waren beim Entfernen der Hautklammern 10 Tage nach der Operation bei gutem Allgemeinbefinden und laut Besitzer „wie vor der Operation“.

7. Diskussion

In der vorliegenden Studie wurde anhand von Ovariohysterektomien bei 20 Hündinnen die analgetische Wirksamkeit und Wirkdauer einer neuen Metamizol Tablettenformulierung im Vergleich mit Carprofen untersucht. Den Hündinnen wurde entweder 50 mg/kg Metamizol oder 4 mg/kg Carprofen in Tablettenform eine Stunde vor Anästhesieeinleitung verabreicht. Nach 24 und 48 Stunden wurde die Tablettengabe wiederholt. Im Anschluss an die Operation wurden die Hündinnen über einen Zeitraum von 70 Stunden überwacht und ihre Schmerzhaftigkeit mittels verschiedener Schmerzskalen beurteilt.

Die analgetische Wirksamkeit und Wirkdauer der beiden Medikamente stellte sich als vergleichbar heraus. Beide Substanzen führten zu einer adäquaten Analgesie für die durchgeführte chirurgische Intervention. Eine halbe Stunde nach Anästhesieende ($T=0.5$) waren die Hunde der Carprofengruppe gemäss CMPS-SF signifikant weniger schmerzhaft. Bei den anderen drei durchgeführten Schmerztests zeigte sich zu keinem Zeitpunkt ein signifikanter Unterschied. Zum Zeitpunkt $T=0.5$ waren die Hunde der Carprofengruppe zudem signifikant stärker sediert. Bei zwei Hunden der Carprofengruppe und einem Hund der Metamizolgruppe mussten gemäss erreichter Punktzahl in der CMPS-SF zusätzliche Analgetika verabreicht werden. Bei vier Hunden der Metamizolgruppe trat in der postoperativen Phase Erbrechen auf. Vermehrtes Speicheln in der postoperativen Phase wurde bei Hunden beider Gruppen beobachtet.

Carprofen wirkt als klassisches NSAID peripher analgetisch über eine Hemmung der COX-Isoenzyme (Ricketts et al. 1998). Durch die lokale Wirkung im entzündeten Gewebe wirkt es auch antiphlogistisch. Metamizol hingegen wirkt zentral und peripher analgetisch, wobei der zentrale Anteil möglicherweise von grösserer Bedeutung ist. Metamizol kann der zentralen Schmerzsensibilisierung entgegenwirken und reduziert dosisabhängig ein ‚wind-up‘-Phänomen (Mazario et al. 1999, Vazquez et al. 2007). Metamizol hat opioid-ähnliche Eigenschaften, kann den Opioidbedarf eines Patienten erniedrigen oder ihn sogar ersetzen (Steffen et al. 1997, Richter 2007). Peripher wirkt Metamizol spasmolytisch und wird bei Koliken verschiedener Genese

eingesetzt. Metamizol wirkt antipyretisch, aber nicht antiphlogistisch (Tomazetti et al. 2005).

Der unterschiedliche Sedationsgrad der Hunde in der vorliegenden Studie bei T=0.5 ist schwierig zu erklären. Es wurde ein standardisiertes Anästhesieprotokoll angewendet und es gab keine Unterschiede bezüglich Fentanyl- und Isofluranverbrauch zwischen den Gruppen. Die Hunde der Carprofengruppe waren bei T=0.5 stärker sediert und schienen zum selben Zeitpunkt gemäss CMPS-SF weniger schmerzhaft als die der Metamizolgruppe. Die Metamizolgruppe erreichte im Durchschnitt 2.4 und die Carprofengruppe 1.4 von 24 möglichen Punkten im CMPS-SF. Eine mögliche Erklärung ist, dass die Hunde der Carprofengruppe nicht weniger Schmerzen hatten, diese aber auf Grund des höheren Sedationsgrades weniger deutlich zeigten. Möglich ist aber auch, dass die Hunde der Metamizolgruppe tatsächlich schmerzhafter waren und deshalb schneller aufgewacht sind. In der DIVAS war der Unterschied in der Schmerzhaftigkeit bei T=0.5 nur knapp nicht statistisch signifikant ($p = 0.0675$). Auch hier schienen die Hunde der Carprofengruppe weniger schmerzhaft.

In VAS, DIVAS und bei der Druckreizschwellenmessung konnte zu keinem Zeitpunkt ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studiengruppen gefunden werden. Interessant ist jedoch, dass bei CMPS-SF und bei DIVAS eine ähnliche Tendenz bei T=0.5 festzustellen ist im Gegensatz zu VAS. Dies könnte ein Hinweis darauf sein, dass die Interaktion mit dem Tier eine wichtige Rolle in der Schmerzbeurteilung einnimmt. Gerade in der Aufwachphase kann die Ansprechbarkeit stark vermindert scheinen, wenn Tiere nur beobachtet werden. Werden sie jedoch angesprochen oder gar berührt, sind viele schlafende und damit stark sediert scheinende Tiere unerwarteterweise im Stande den Kopf zu heben oder eine sternale Position einzunehmen.

Da in der Veterinärmedizin kein Goldstandard existiert, kann keinem der Schmerzbeurteilungstests mehr Gewichtung gegeben werden als den anderen. Die Resultate der verschiedenen Schmerzbeurteilungstests decken sich jedoch im Wesentlichen. Anhand dessen darf angenommen werden, dass die verschiedenen Tests aussagekräftige Resultate lieferten. In einem klinischen Kontext betrachtet sind die gefundenen Unterschiede vernachlässigbar klein. Dies unterstreicht die Schlussfolgerung, dass beide Medikamente zu einer ähnlich guten Analgesie führen und auch die Dauer der analgetischen Wirkung vergleichbar ist. Für die Praxis kann daraus geschlos-

sen werden, dass die Hunde mit beiden Medikamenten analgetisch gut abgedeckt waren für den vorgenommenen Eingriff.

Die Druckreizschwellenmessung konnte bei gewissen Hunden nur am Anfang der Studie durchgeführt werden, da diese Hunde schnell lernten, dass eine Reaktion ihrerseits zum Abbruch des Druckstimulus führte. Die Hunde reagierten zum Teil sofort bei Berührung oder sogar noch vor Berührung mit dem Messgerät. Diese Beobachtung deckt sich mit den Resultaten von Hoelzler et al. (2005), welcher denselben Lerneffekt beobachtete. Aufgrund dessen scheint die Druckreizschwellenmessung wenig geeignet für die Schmerzevaluation beim Hund.

In diese Studie wurden klinische Patienten dreizehn verschiedener Rassen eingeschlossen. Rassetypische Charaktermerkmale wie Temperament und Schmerzempfindung beeinflussen das Verhalten der Hunde und fliessen somit auch in die Schmerzbeurteilung durch den Beobachter ein. Auch individuelle Unterschiede im Schmerzverhalten sowie die Haltung der Hunde (Familien-, Bauernhof-, oder Tierheimhund) beeinflussen die Resultate einer solchen Studie. Der Magyar Vizsla als Beispiel, mit einem eher nervösen und ängstlichen Charakter sowie sehr guter Erziehung erduldet das Druckmessgerät in Erstarrung, hatte aber deutlich Angst und fing an zu zittern. Die beiden Möpse hingegen freuten sich so stark über eine Interaktion mit der Beobachterin, dass sie das Druckmessgerät überhaupt nicht zu stören schien. Der Charakter der Hunde spiegelte sich sehr stark im beobachteten Verhalten wieder. Ängstliche Hunde erduldeten die Manipulationen in stoischer Ruhe und zeigten keine oder nur wenig Reaktion, während lebhaftere Hunde viel deutlichere Reaktionen zeigten. Um den Einfluss dieser rasse- und charaktertypischen Eigenschaften auf die Ergebnisse zu minimieren, müsste die Studie mit Hunden einer einzelnen Rasse durchgeführt werden oder aber mit einer grösseren Anzahl Studienhunden. So würden die Charaktereigenschaften der einzelnen Tiere weniger stark ins Gewicht fallen.

Die beteiligten Hunde waren es alle nicht gewohnt, in Boxen und mit wenig sozialer Interaktion gehalten zu werden. Die Freude darüber, aus der Box gelassen zu werden und sich frei bewegen zu können, sowie gestreichelt zu werden, war wohl für viele Hunde ein Anreiz munterer und lebhafter zu erscheinen als sie es im heimischen Umfeld gewesen wären. Gleichzeitig erschienen viele Hunde während ihrer Boxenzeit deprimiert und waren wie ausgewechselt, wenn sie zum Versäubern nach

draussen geführt wurden. Auch diese Tatsache dürfte einen Einfluss auf gewisse Untersuchungen gehabt haben, lässt sich aber in einem klinischen Umfeld nicht eliminieren.

Drei Hunde erhielten ‚rescue‘ Methadon verabreicht, weil sie im CMPS-SF die maximale Punktzahl überschritten. Davon gehörten ein Hund der Metamizolgruppe und zwei Hunde der Carprofengruppe an. Die Hündin aus der Metamizolgruppe erhielt ‚rescue‘ Methadon zum Zeitpunkt T=24, also drei Stunden nach der zweiten Applikation des Metamizols. Die betroffene Hündin zeigte deutliche Nausea. Die Plasmaspiegel der Metamizolmetaboliten zwischen der ersten und der zweiten Applikation des Metamizols waren bei diesem Hund deutlich tiefer als bei allen anderen Hunden. Möglicherweise zeigte die Hündin ein ‚wind-up‘-Phänomen, welches dazu führte, dass die Analgesie bei T=24 nicht mehr ausreichend war und sie deshalb ‚rescue‘ Methadon benötigte.

Die beiden anderen Hunde, welche zusätzliche Analgetika benötigten, waren in der Carprofengruppe und erhielten ‚rescue‘ Methadon bei T=0.5, respektive T=2. Die Carprofenplasmaspiegel waren bei den betroffenen Hunden nicht tiefer als bei den übrigen derselben Gruppe. Die ungenügende Analgesie kann somit nicht in Verbindung mit tiefen Plasmaspiegeln gebracht werden.

Der maximale Carprofenplasmaspiegel nach oraler Applikation von 4 mg/kg wird beim Hund nach 1.25 Stunden erreicht (McKellar et al. 1990). Bei Metamizol wird beim Hund nach oraler Einnahme die maximale Plasmakonzentration nach 1.5-2 Stunden erreicht (Christ et al. 1973). In der vorliegenden Studie wurde mit der chirurgischen Intervention etwa 1.5 Stunden nach Applikation der Testsubstanz begonnen. Beide Medikamente sollten zu diesem Zeitpunkt einen guten Wirkspiegel aufweisen. Dies deckt sich nicht mit den gemessenen Serumspiegeln. Diese waren individuell so unterschiedlich, dass es nicht möglich war, eine Aussage über den für die Analgesie benötigten Minimalserumspiegel zu machen. Die Intervalle zwischen den Serumspiegelmessungen waren zu lange um pharmakologische Aspekte wie Serumspiegelkurven zu untersuchen. Die Zeitpunkte der maximalen Serumspiegel waren individuell bei beiden Medikamentengruppen stark unterschiedlich. Eine mögliche Erklärung hierfür ist der individuelle perioperative Stresslevel der Tiere, welcher zu einer individuell unterschiedlich starken Dämpfung der Funktion des Gastrointestinaltraktes

föhrte. Und dies wiederum beeinflusst die Absorption der Medikamente aus dem Gastrointestinaltrakt.

Postoperativ aufgetretenes, vermehrtes Speicheln trat bei acht Hunden auf (fönf Hunde der Metamizolgruppe und drei Hunde der Carprofengruppe). Ein Zusammenhang mit den Studienmedikationen ist möglich. Kramer (1980) beschreibt vermehrtes Speicheln als Nebenwirkung von Metamizol. Bei Carprofen wird vermehrtes Speicheln nicht direkt als Nebenwirkung erwöhnt, wohl aber Erbrechen und die vermehrte Aufnahme von Gras, was als Symptom von Übelkeit gedeutet werden kann (Vasseur et al. 1995).

Bei vier Hunden der Metamizolgruppe trat postoperativ Erbrechen auf.

Eine Hündin erbrach einmal sechs Stunden nach Medikamentenapplikation am ersten Studientag, einher gehend mit starkem Speicheln und leichtgradig verspanntem Abdomen. Am zweiten Studientag erbrach sie knapp drei Stunden nach der Tablettenapplikation erneut. Die Hündin zeigte deutliche Nausea und einen aufgekrömmten Rücken und erhielt bei T=24 ‚rescue‘ Methadon. Daraufhin fing sie an zu hecheln und legte sich hin, nachdem sie die ganze Nacht stehend verbracht hatte. Ihr Allgemeinzustand war bei der nächsten Messung 12 Stunden später sehr gut, allerdings wurde die Hündin in der Zwischenzeit wegen persistierender Nausea mit Metoclopramid und Ranitidin therapiert. Die anderen drei Hunde erbrachen bei ungestörtem Allgemeinbefinden: Eine Hündin erbrach einmalig am dritten Studientag un beobachtet 6-10 Stunden nach Applikation des Medikaments. Eine weitere Hündin erbrach am ersten Studientag 13.5 Stunden nach Medikamentenapplikation und knapp zwei Stunden später noch einmal. Und eine Hündin erbrach einmalig am ersten Studientag 12 Stunden nach Medikamentenapplikation.

Eine mögliche Ursache wäre in der unterschiedlichen Metamizoldosierung zu suchen. Da es sich bei den Metamizoltabletten um unteilbare 500 mg Tabletten handelte, wichen die verabreichten Dosierungen von den angestrebten 50 mg/kg ab. Die Dosierung betrug je nach Körpergewicht des Hundes zwischen 38.46 und 55.56 mg/kg. Die unterschiedlichen Dosierungen standen jedoch nicht in erkennbarem Zusammenhang mit dem Erbrechen. Da nur Hunde der Metamizolgruppe betroffen waren, besteht möglicherweise ein Zusammenhang zwischen dem Wirkstoff oder aber einem anderen Inhaltsstoff der Tablette und dem Erbrechen. In einer Studie von

Imagawa et al. (2011) zeigten ebenfalls 40% der Hunde nach Metamizol oder Placebo und Ovariohysterektomie Erbrechen. Die Autoren diskutieren, ob die Isoflurananästhesie dafür verantwortlich sein könnte, weil auch Hunde der Placebogruppe erbrochen haben. Die COX-3 Hemmung des Metamizols wird ebenfalls als möglicher Grund diskutiert. Da in der Studie von Imagawa sowie in der vorliegenden Studie Ovariohysterektomien vorgenommen wurden, gilt es auch in Erwägung zu ziehen, ob die Manipulation von viszerale Organen allenfalls zum beschriebenen Erbrechen geführt haben könnte. Da aber alle 20 Chirurgen von derselben erfahrenen Chirurgin durchgeführt wurden, gibt es keinen offensichtlichen Grund warum nur die Tiere der Metamizolgruppe betroffen sein sollten. In anderen klinische Studien bei Hunden wurde nach 75 mg/kg Metamizol intravenös bei orthopädischen Eingriffen und Metamizol-Dauertropfinfusion 9.4 mg/kg/h zur postoperativen Analgesie kein Vomitus beobachtet (Richter 2007, Tacke et al. 2008). Kramer (1980) beschrieb beim Hund sporadisches Erbrechen und vermehrtes Speicheln bei einer täglichen intravenösen Metamizoldosis von 150 mg/kg über vier Wochen. Beagles, welche über sechs Monate täglich 300 mg/kg Metamizol mit dem Futter verabreicht erhielten, zeigten ebenfalls gelegentliches Erbrechen und vermehrtes Speicheln. Interessanterweise stellten sich die Symptome nach den ersten Applikationen ein und verschwanden nach spätestens fünf Wochen wieder. Bei täglich 100 mg/kg peroralem Metamizol wurden keine gastrointestinalen Symptome beschrieben.

Eines der Tiere der Metamizolgruppe entwickelte eine Refluxösophagitis. Es handelte sich bei diesem Tier um eine 45 kg schwere deutsche Dogge und das Entstehen der Refluxösophagitis wurde dem schwierigen Handling eines so grossen Tieres beim Transport vom Operationssaal in die Stallungen zugeschrieben. Da dieses Tier am zweiten Tag der Studie anorektisch war und ein gestörtes Allgemeinbefinden zeigte, wurde auf eine weitere Applikation der Testsubstanz verzichtet und die Hündin aus der Studie ausgeschlossen. Sie erholte sich vollständig unter Therapie. Metamizol wird oft bei spastischen Darm- und Gallenkoliken eingesetzt. Der Mechanismus der Spasmolyse ist unklar. Möglicherweise könnte der Reflux durch eine durch das Metamizol hervorgerufene Erschlaffung des Ösophagussphinkters begünstigt worden sein.

Bei den präoperativen Werten der alkalischen Phosphatase sowie den postoperativen Werten des Kreatinins wurde zwischen den Gruppen ein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt. Weil jedoch die Werte sämtlicher Hunde innerhalb der Referenzwerte lagen, wurde davon ausgegangen, dass es sich um zufällige Befunde ohne Signifikanz für die vorliegende Studie handelt.

Die vorliegende Studie wurde so gut wie möglich standardisiert, indem nur eine Beobachterin, eine Anästhesistin und eine Chirurgin an der Studie beteiligt waren. Sämtliche Tiere wurden nach demselben Protokoll anästhesiert, operiert und erhielten dieselbe peri- und postoperative Betreuung. Die Tiere wurden zu dritt in Einzelboxen in einem separaten Stall eingestallt. Weil es sich um eine klinische Studie handelte, gab es verschiedene Faktoren, die nicht standardisiert werden konnten:

Die Tiere waren unterschiedlich alt und in verschiedenen Zyklusstadien. Es konnte bei Ratten gezeigt werden, dass die Schmerzreizschwelle zyklusabhängig und auch die Wirksamkeit von Opioiden je nach Zyklusphase verschieden ist (Vinogradova et al. 2003, Turner et al. 2005). Auch bei der Frau ist die Schmerzempfindlichkeit je nach Zyklusphase unterschiedlich (Kumar et al. 2010). Möglicherweise ist dies bei der Hündin ähnlich.

Des Weiteren lief die Studie über den Zeitraum von einem halben Jahr und jahreszeitliche Temperaturunterschiede, sowie die unterschiedliche Fellqualität je nach Jahreszeit und Rasse spiegeln sich bei verschiedenen Vitalparametern wie Atemfrequenz und Körpertemperatur wieder. Auch die Unterschiede in der Herzfrequenz sind kaum interpretierbar, da sich die physiologische Herzfrequenz bei Hunden zwischen 7 und 33.5 kg stark unterscheidet. Ebenso war es nicht möglich den Hunden, bezogen auf ihr Körpergewicht, gleich viel Platz in den Boxen zu offerieren, da nur drei Standardboxen zur Verfügung standen. Die Hunde wurden jeweils zufällig in Gruppen von drei Hunden zusammengefasst und am selben Tag operiert. Je nach Gruppenzusammensetzung haben stärker vokalisierende und unruhigere Tiere für ein insgesamt nervöseres Stallklima gesorgt und somit wohl den Stresslevel von ängstlichen Tieren erhöht.

Die Anästhesie wurde bei allen Tieren 120 Minuten aufrecht erhalten, um den Einfluss der Anästhesiedauer auf die Aufwachphase zu standardisieren. Dadurch entstand zwischen Operationsende und Anästhesieende eine Wartezeit zwischen 8 und 47 Minuten (Durchschnittlich 26 Minuten (Gruppe M 25.7 Minuten, Gruppe C 26.8

Minuten)), in welcher der Patient nicht mehr manipuliert wurde, jedoch weiterhin Isofluran und Fentanyl erhielt. Während dieser Wartezeit kann eine gewisse, zeitabhängige Beruhigung der Schmerzleitungsbahnen erwartet werden, welche den postoperativen Schmerzlevel beeinflussen könnte. Die Dauer der Wartezeit war aber zwischen den Gruppen gleichmässig verteilt und kann aus diesem Grund nicht für Unterschiede zwischen den Gruppen verantwortlich gemacht werden.

Die Grösse der Gruppen war klein (n=10 in beiden Gruppen) und für die statistische Auswertung wäre eine grössere Anzahl Tiere wünschenswert gewesen. Die beschriebene Studie war die erste Anwendung der neuen Metamizolformulierung an klinischen Patienten. Insofern war das Ziel, einen ersten Eindruck über Wirksamkeit und Nebenwirkungen zu gewinnen, um anschliessend gegebenenfalls grösser angelegte Studien durchzuführen.

Die vorliegende Studie konnte aufzeigen, dass Metamizol in der verwendeten neuen Formulierung durchaus mit dem viel verwendeten Carprofen verglichen werden kann bezüglich analgetischer Wirksamkeit und Wirkdauer. Die neue Metamizolformulierung funktionierte gut betreffend Wirkung und Wirkdauer und ist für den Praxisalltag sicherlich sehr interessant.

Der Grund für die vermehrt aufgetretenen unerwünschten Nebenwirkungen sollte aber weiter untersucht werden. Die vorliegende Studie könnte z.B. mit intravenös statt peroral verabreichtem Metamizol wiederholt werden. Auf diese Weise könnte festgestellt werden, ob die neue Tablettenformulierung oder der Wirkstoff selbst das Erbrechen auslöst. Auch eine klinische Studie bei einer anderen Patientengruppe, z.B. orthopädischen Patienten, wäre interessant, da dort somatischer Schmerz im Vordergrund steht. Falls bei den orthopädischen Patienten kein Erbrechen auftreten würde, könnte ein Zusammenhang zwischen der Manipulation der Eingeweide und dem Erbrechen vermutet werden.

Metamizol wird in der Praxis oft den klassischen NSAID vorgezogen, weil es weniger Schleimhautschäden im Gastrointestinaltrakt verursachen soll. Tatsächlich gibt es keine Studie, welche dies gewissenhaft untersucht hat. Auch dies wäre in einer weiteren Studie zu untersuchen.

Abschliessend kann gesagt werden, dass die getestete Metamizolformulierung be-

züglich analgetischer Wirksamkeit und Zeitdauer des analgetischen Effekts mit Carprofentabletten durchaus verglichen werden kann. Die Inzidenz von Erbrechen nach Aufnahme der Metamizoltabletten war aber höher. Über die Gründe kann nur spekuliert werden, weil weder die gemessenen Metamizolserumspiegel noch die pharmakokinetischen Daten eine Korrelation mit dem aufgetretenen Erbrechen zeigten.

8. Literaturverzeichnis

Risks of agranulocytosis and aplastic anemia. A first report of their relation to drug use with special reference to analgesics. The International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study. JAMA 1986;256:1749-1757.

Aguirre-Banuelos P, Granados-Soto V.

Evidence for a peripheral mechanism of action for the potentiation of the antinociceptive effect of morphine by dipyrone. J Pharmacol Toxicol Methods 1999;42:79-85.

Arruza Gomez L, Corredera Sanchez A, Montalvo Montes J, de Marco Guilar-te E, Moro Serrano M.

[Intrauterine closure of the ductus arteriosus probably associated with the taking of metamizole during the third trimester]. An Pediatr (Barc) 2008;68:626-627.

Barter LS, Watson AD, Maddison JE.

Owner compliance with short term antimicrobial medication in dogs. Aust Vet J 1996;74:277-280.

Beirith A, Santos AR, Rodrigues AL, Creczynski-Pasa TB, Calixto JB.

Spinal and supraspinal antinociceptive action of dipyrone in formalin, capsaicin and glutamate tests. Study of the mechanism of action. Eur J Pharmacol 1998;345:233-245.

Benito-de-la-Vibora J, Lascelles BD, Garcia-Fernandez P, Freire M. de Segura IA

Efficacy of tolafenamic acid and meloxicam in the control of postoperative pain following ovariohysterectomy in the cat. Vet Anaesth Analg 2008;35:501-510.

Benton HP, Vasseur PB, Broderick-Villa GA, Koolpe M.

Effect of carprofen on sulfated glycosaminoglycan metabolism, protein synthesis, and prostaglandin release by cultured osteoarthritic canine chondrocytes. *Am J Vet Res* 1997;58:286-292.

Berenguer B, Alarcon de la Lastra C, Moreno FJ, Martin MJ.

Chronic gastric ulcer healing in rats subjected to selective and non-selective cyclooxygenase-2 inhibitors. *Eur J Pharmacol* 2002;442:125-135.

Berger JS.

Use of dipyrone as a pre- and postoperative analgesic in the horse and dog. *Bull Mens Soc Vet Prat France* 1976:139-151.

Bianchi Porro G, Ardizzone S, Petrillo M, Caruso I, Montrone F.

Endoscopic assessment of the effects of dipyrone (metamizol) in comparison to paracetamol and placebo on the gastric and duodenal mucosa of healthy adult volunteers. *Digestion* 1996;57:186-190.

Bonagura JDA, J.A.; Abrams, K.L.

Kirk's Current Veterinary Therapy XII: W.B. Saunders Company, 1995.

Bostrom IM, Nyman GC, Lord PE, Haggstrom J, Jones BEV, Bohlin HP.

Effects of carprofen on renal function and results of serum biochemical and hematologic analyses in anesthetized dogs that had low blood pressure during anesthesia. *Am J Vet Res* 2002;63:712-721.

Bozzo J, Escolar G, Hernandez MR, Galan AM, Ordinas A.

Prohemorrhagic potential of dipyrone, ibuprofen, ketorolac, and aspirin: mechanisms associated with blood flow and erythrocyte deformability. *J Cardiovasc Pharmacol* 2001;38:183-190.

Brainard BM, Meredith CP, Callan MB, Budsberg SC, Shofer FS, Driessen B, Otto CM.

Changes in platelet function, hemostasis, and prostaglandin expression after treatment with nonsteroidal anti-inflammatory drugs with various cyclooxygenase selectivities in dogs. *Am J Vet Res* 2007;68:251-257.

Campos C, de Gregorio R, Garcia-Nieto R, Gago F, Ortiz P, Alemany S.

Regulation of cyclooxygenase activity by metamizol. *Eur J Pharmacol* 1999;378:339-347.

Capner CA, Lascelles BD, Waterman-Pearson AE.

Current British veterinary attitudes to perioperative analgesia for dogs. *Vet Rec* 1999;145:95-99.

Chandrasekharan NV, Dai H, Roos KL, Evanson NK, Tomsik J, Elton TS, Simmons DL.

COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99:13926-13931.

Christ O, Kellner HM, Ross G, Rupp W, Schwarz A.

Biopharmazeutische und pharmakokinetische Untersuchungen nach Gabe von Metamizol-14C (Novalgin 14C) an Ratte, Hund und Mensch. *Arzneimittelforschung* 1973;23:1760-1767.

Cohen O, Zylber-Katz E, Caraco Y, Granit L, Levy M.

Cerebrospinal fluid and plasma concentrations of dipyron metabolites after a single oral dose of dipyron. *Eur J Clin Pharmacol* 1998;54:549-553.

Conzemius MG, Hill CM, Sammarco JL, Perkowski SZ.

Correlation between subjective and objective measures used to determine severity of postoperative pain in dogs. J Am Vet Med Assoc 1997;210:1619-1622.

Crandell DE, Mathews KA, Dyson DH.

Effect of meloxicam and carprofen on renal function when administered to healthy dogs prior to anesthesia and painful stimulation. Am J Vet Res 2004;65:1384-1390.

da Silva Dal Pizzol T, Schuler-Faccini L, Mengue SS, Fischer MI.

Dipyrone use during pregnancy and adverse perinatal events. Arch Gynecol Obstet 2009;279:293-297.

de C Williams AC, Davies HT, Chadury Y.

Simple pain rating scales hide complex idiosyncratic meanings. Pain 2000;85:457-63.

De Souza GE, Cardoso RA, Melo MC, Fabricio ASC, Silva VMS, Lora M, De Brum-Fernandes AJ, Rae GA, Ferreira SH, Zampronio AR.

A comparative study of the antipyretic effects of indomethacin and dipyrone in rats. Inflamm Res 2002;51:24-32.

Dixon MJ, Taylor PM, Steagall PV, Brondani JT, Luna SPL.

Development of a pressure nociceptive threshold testing device for evaluation of analgesics in cats. Res Vet Sci 2007;82:85-92.

Dohoo SE, Dohoo IR.

Postoperative use of analgesics in dogs and cats by Canadian veterinarians. Can Vet J 1996;37:546-551.

Downie WW, Leatham PA, Rhind VM, Wright V, Branco JA, Anderson JA.

Studies with pain rating scales. *Ann Rheum Dis* 1978;37:378-381.

Duarte Souza JF, Lajolo PP, Pinczowski H, del Giglio A.

Adjunct dipyron in association with oral morphine for cancer-related pain: the sooner the better. *Support Care Cancer* 2007;15:1319-23.

Edwards JE, McQuay HJ.

Dipyron and agranulocytosis: what is the risk? *Lancet* 2002;360:1438.

Eldor A, Zylber-Katz E, Levy M.

The effect of oral administration of dipyron on the capacity of blood platelets to synthesize thromboxane A₂ in man. *Eur J Clin Pharmacol* 1984;26:171-176.

Ergun H, Cilingir MG, Apaydin I, Ercocen AR, Tulunay FC.

The effect of dipyron on survival of skin flaps. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg* 2001;35:19-22.

Firth AM, Haldane SL.

Development of a scale to evaluate postoperative pain in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1999;214:651-659.

Flusser D, Zylber-Katz E, Granit L, Levy M.

Influence of food on the pharmacokinetics of dipyron. *Eur J Clin Pharmacol* 1988;34:105-107.

Fox SM, Mellor DJ, Stafford KJ, Lowoko CRO, Hodge H.

The effects of ovariohysterectomy plus different combinations of halothane anaesthesia and butorphanol analgesia on behaviour in the bitch. *Res Vet Sci* 2000;68:265-274.

Frean SP, Abraham LA, Lees P.

In vitro stimulation of equine articular cartilage proteoglycan synthesis by hyaluronan and carprofen. *Res Vet Sci* 1999;67:183-190.

Freundin JH, Bostrom IM, Kampa N, Eksell P, Haggstrom JU, Nyman GC.

Effects of carprofen on renal function during medetomidine-propofol-isoflurane anesthesia in dogs. *Am J Vet Res* 2006;67:1967-1973.

Gambaro G, Perazella MA.

Adverse renal effects of anti-inflammatory agents: evaluation of selective and nonselective cyclooxygenase inhibitors. *J Intern Med* 2003;253:643-652.

Grave K, Tanem H.

Compliance with short-term oral antibacterial drug treatment in dogs. *J Small Anim Pract* 1999;40:158-162.

Gulmez SE, Celik G, Misirligil Z, Tulunay FC.

Dipyrone improves small airway function in asthmatic patients with moderate obstruction. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2007;17:242-248.

Gulmez SE, Serel S, Uluc A, Can Z, Ergun H.

Dipyrone increases the blood flow of arterial dorsal skin flaps. *Aesthetic Plast Surg* 2008;32:766-770.

Hedenmalm K, Spigset O.

Agranulocytosis and other blood dyscrasias associated with dipyrone (metamizole). *Eur J Clin Pharmacol* 2002;58:265-274.

Heinemeyer G, Gramm HJ, Roots I, Dennhardt R, Simgen W.

The kinetics of metamizol and its metabolites in critical-care patients with acute renal dysfunction. *Eur J Clin Pharmacol* 1993;45:445-450.

Heinemeyer G, Gramm HJ, Simgen W, Dennhardt R, Roots I.

Kinetics of hexobarbital and dipyrone in critical care patients receiving high-dose pentobarbital. *Eur J Clin Pharmacol* 1987;32:273-277.

Hickford FH, Barr SC, Erb HN.

Effect of carprofen on hemostatic variables in dogs. *Am J Vet Res* 2001;62:1642-1646.

Hoelzler MG, Harvey RC, Lidbetter DA, Millis DL.

Comparison of perioperative analgesic protocols for dogs undergoing tibial plateau leveling osteotomy. *Vet Surg* 2005;34:337-344.

Holton L, Reid J, Scott EM, Pawson P, Nolan A.

Development of a behaviour-based scale to measure acute pain in dogs. *Vet Rec* 2001;148:525-531.

Holton LL, Scott EM, Nolan AM, Reid J, Welsh E.

Relationship between physiological factors and clinical pain in dogs scored using a numerical rating scale. *J Small Anim Pract* 1998;39:469-474.

Holton LL, Scott EM, Nolan AM, Reid J, Welsh E, Flaherty D.

Comparison of three methods used for assessment of pain in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1998;212:61-66.

Holtsinger RH, Parker RB, Beale BS, Friedman RL.

The Therapeutic Efficacy of Carprofen (Rimadyl-V) in 209 Clinical Cases of Canine Degenerative Joint Disease. *Vet Comp Orthop Traumatol* 1992;5:140-144.

Hugonnard M, Leblond A, Keroack S, Cadore JL, Troncy E.

Attitudes and concerns of French veterinarians towards pain and anal-

gesia in dogs and cats. *Vet Anaesth Analg* 2004;31:154-163.

Ibanez L, Vidal X, Ballarin E, Laporte JR.

Agranulocytosis associated with dipyron (metamizol). *Eur J Clin Pharmacol* 2005;60:821-829.

Illes P, Allgaier C.

Analgetika - Behandlung von Schmerzen In: Atkories K, Förstermann U, Hofmann F, et al., Herausgeber. *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. 9. ed. München: Elsevier, 2005;231-254.

Imagawa VH, Fantoni DT, Tatarunas AC, Mastrocinque S, Almeida TF, Ferreira F, Posso IP.

The use of different doses of metamizol for post-operative analgesia in dogs. *Vet Anaesth Analg* 2011;38:385-393.

Jakobi P, Weiner Z, Solt I, Alpert I., Itskovitz-Eldor J, Zimmer EZ.

Oral analgesia in the treatment of post-cesarean pain. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000;93:61-64.

Janke C, Schmeck J, Passani D, Dodidou P, Stuck B, Kerger H.

[Anaphylactic cardiocirculatory failure after intraoperative application of dipyron]. *Anaesthesist* 2003;52:321-325.

Jaszczuk E, Graczyk M, Oszukowski P, Brzezinski P.

[Anaphylactic shock leading to death in a young woman after oral administration of metamizole (Pyralgium-Polfa)--case report]. *Przegl Lek* 1999;56:175-176.

Kay-Mugford P, Benn SJ, LaMarre J, Conlon P.

In vitro effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on cyclooxygenase activity in dogs. *Am J Vet Res* 2000;61:802-810.

Ko JC, Miyabiyashi T, Mandsager RE, Heaton-Jones TG, Mauragis DF.

Renal effects of carprofen administered to healthy dogs anesthetized with propofol and isoflurane. J Am Vet Med Assoc 2000;217:346-349.

Kramer M.

Chronic toxicity of pyrazolones: the problem of nitrosation. Br J Clin Pharmacol 1980;10 Suppl 2:313S-317S.

Kumar M, Narayan J, Verma NS, Saxena I.

Variation in response to experimental pain across the menstrual cycle in women compared with one month response in men. Indian J Physiol Pharmacol 2010;54:57-62.

Laporte JR, Carne X, Vidal X, Moreno V, Juan J.

Upper gastrointestinal bleeding in relation to previous use of analgesics and non-steroidal anti-inflammatory drugs. Catalan Countries Study on Upper Gastrointestinal Bleeding. Lancet 1991;337:85-89.

Lascelles BD, Butterworth SJ, Waterman AE.

Postoperative analgesic and sedative effects of carprofen and pethidine in dogs. Vet Rec 1994;134:187-191.

Lascelles BD, Cripps P, Mirchandani S, Waterman AE.

Carprofen as an analgesic for postoperative pain in cats: dose titration and assessment of efficacy in comparison to pethidine hydrochloride. J Small Anim Pract 1995;36:535-541.

Lascelles BD, Cripps PJ, Jones A, Waterman-Pearson AE.

Efficacy and kinetics of carprofen, administered preoperatively or post-operatively, for the prevention of pain in dogs undergoing ovariohysterectomy. Vet Surg 1998;27:568-582.

Leece EA, Brearley JC, Harding EF.

Comparison of carprofen and meloxicam for 72 hours following ovario-hysterectomy in dogs. *Vet Anaesth Analg* 2005;32:184-192.

Lees P, Ewins CP, Taylor JB, Sedgwick AD.

Serum thromboxane in the horse and its inhibition by aspirin, phenylbutazone and flunixin. *Br Vet J* 1987;143:462-476.

Levy M, Zylber-Katz E, Rosenkranz B.

Clinical pharmacokinetics of dipyron and its metabolites. *Clin Pharmacokinet* 1995;28:216-234.

Ley SJ, Livingston A, Waterman AE.

The effect of chronic clinical pain on thermal and mechanical thresholds in sheep. *Pain* 1989;39:353-357.

Ley SJ, Waterman AE, Livingston A.

Measurement of mechanical thresholds, plasma cortisol and catecholamines in control and lame cattle: a preliminary study. *Res Vet Sci* 1996;61:172-173.

Lindner E.

Experimente zur Beeinflussung der Wirkung eines Pyrazolon-Derivates an glattmuskulären Organen. *Arzneimittelforschung* 1956;6:124-127.

Lipscomb VJ, AliAbadi FS, Lees P, Pead M, Muir P.

Clinical efficacy and pharmacokinetics of carprofen in the treatment of dogs with osteoarthritis. *Vet Rec* 2002;150:684-689.

Löscher WU, Ungemach FR, Kroker R.

Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren: Enke-Verlag, 2003.

Luna SP, Basilio AC, Steagall PV, Machado LP, Moutinho FQ, Takahira RK, Brandão CV..

Evaluation of adverse effects of long-term oral administration of carprofen, etodolac, flunixin meglumine, ketoprofen, and meloxicam in dogs. *Am J Vet Res* 2007;68:258-264.

MacPhail CM, Lappin MR, Meyer DJ, Smith SG, Webster CRL, Armstrong PJ. Hepatocellular toxicosis associated with administration of carprofen in 21 dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1998;212:1895-1901.

Maj S, Centkowski P.

A prospective study of the incidence of agranulocytosis and aplastic anemia associated with the oral use of metamizole sodium in Poland. *Med Sci Monit* 2004;10:PI93-95.

Mazario J, Herrero JF.

Antinociceptive effects of metamizol (dipyrone) in rat single motor units. *Neurosci Lett* 1999;274:179-182.

McKellar QA, Delatour P, Lees P.

Stereospecific pharmacodynamics and pharmacokinetics of carprofen in the dog. *J Vet Pharmacol Ther* 1994;17:447-454.

McKellar QA, Galbraith EA, Bogan JA, Russell CS, Hooke RE, Lees P.

Flunixin pharmacokinetics and serum thromboxane inhibition in the dog. *Vet Rec* 1989;124:651-654.

McKellar QA, Pearson T, Bogan JA, Galbraith, KA, Lees P, Ludwig B, Ti-berghien MP.

Pharmacokinetics, tolerance and serum thromboxane inhibition of carprofen in the dog. *J Small Anim Pract* 1990:443-448.

Merida Rodrigo L, Faus Felipe V, Poveda Gomez F, Garcia Alegria J.
[Agranulocytosis from metamizole: a potential problem for the British population]. Rev Clin Esp 2009;209:176-179.

Morton CM, Reid J, Scott EM, Holton LL, Nolan AM.
Application of a scaling model to establish and validate an interval level pain scale for assessment of acute pain in dogs. Am J Vet Res 2005;66:2154-2166.

Murrell JC, Psatha EP, Scott EM, Reid J, Hellebrekers LJ.
Application of a modified form of the Glasgow pain scale in a veterinary teaching centre in the Netherlands. Vet Rec 2008;162:403-408.

Naylor JM, Catanzarro CA, Kronfeld DS.
Effects of dipyrone on endotoxin-induced fever, central nervous depression and hypoglycaemia in sheep. J Vet Pharmacol Ther 1984;7:233-238.

Neugebauer V, Schaible HG, He X, Lucke T, Gundling P, Schmidt RF.
Electrophysiological evidence for a spinal antinociceptive action of dipyrone. Agents Actions 1994;41:62-70.

Nolan A, Livingston A, Morris R, Waterman A.
Techniques for comparison of thermal and mechanical nociceptive stimuli in the sheep. J Pharmacol Methods 1987;17:39-49.

Pfizer.
Rimadyl- Toxicology information Rimadyl (Carprofen) Chewable Tablets, 2004.

Pfizer.

Rimadyl (Carprofen) Caplets/Chewable Tablets - Packungsbeilage USA.
Packungsbeilage Pfizer Animal Health. New York, USA, 2007.

Pierre SC, Schmidt R, Brenneis C, Michaelis M, Geisslinger G, Scholich K.
Inhibition of cyclooxygenases by dipyron. Br J Pharmacol
2007;151:494-503.

Pullar T, Birtwell AJ, Wiles PG, Hay A, Freely MP.
Use of a pharmacologic indicator to compare compliance with tablets
prescribed to be taken once, twice, or three times daily. Clin Pharmacol
Ther 1988;44:540-545.

Raekallio MR, Hielm-Bjorkman AK, Kejonen J, Salonen HM, Sankari SM.
Evaluation of adverse effects of long-term orally administered carprofen
in dogs. J Am Vet Med Assoc 2006;228:876-880.

Reid J, Nolan AM, Hughes JML, Lascelles D, Pawson P, Scott EM.
Development of the short-form Glasgow Composite Measure Pain Scale
(CMPS-SF) and derivation of an analgesic intervention score. Animal
Welfare 2007;16:97-104.

Richter T.

Evaluierung von Metamizol versus Fentanyl als intraoperative Analgesie
- eine klinische Studie beim Hund. Inaugural-Dissertation. Chirurgische
Tierklinik der tierärztlichen Fakultät der Ludwigs-Maximilians-Universität
München, 2007.

Richter T, Pieper K, Henke J, Erhardt W, Matis U.
Intraoperative analgesia in dogs with metamizole and/or fentanyl for hip
replacement. AVA/ECVAA Meeting Leipzig 2007.

Ricketts AP, Lundy KM, Seibel SB.

Evaluation of selective inhibition of canine cyclooxygenase 1 and 2 by carprofen and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Vet Res* 1998;59:1441-1446.

Rodriguez M, Barutell C, Rull M, Galvez R, Pallares J, Vidal F, Aliaga L, Moreno J, Puerta J, Ortiz P.

Efficacy and tolerance of oral dipyrone versus oral morphine for cancer pain. *Eur J Cancer* 1994;30A:584-587.

Roelvink ME, Goossens L, Kalsbeek HC, Wensing T.

Analgesic and spasmolytic effects of dipyrone, hyoscine-N-butylbromide and a combination of the two in ponies. *Vet Rec* 1991;129:378-380.

Rubio F, Seawall S, Pocelinko R, DeBarbieri B, Benz W, Berger L, Morgan L, Pao J, Williams TH, Koechlin B.

Metabolism of carprofen, a nonsteroid anti-inflammatory agent, in rats, dogs, and humans. *J Pharm Sci* 1980;69:1245-1253.

Sabbaga J, Osawa C, Pahl FH, Vellutini E, Pereira D, Cecconello I.

Acute agranulocytosis after prolonged high-dose usage of intravenous dipyrone--a different mechanism of dipyrone toxicity? *Ann Hematol* 1993;66:153-155.

Sanchez S, Martin MJ, Ortiz P, Motilva V, Herrerias JM, Alarcon de la Lastra C.

Role of prostaglandins and nitric oxide in gastric damage induced by metamizol in rats. *Inflamm Res* 2002;51:385-392.

Schiantarelli P, Murmann W, Magi S.

Investigation of rociverine + dipyrone for antispasmodic and analgesic interactions. *Arzneimittelforschung* 1979;29:760-765.

Schiessl B, Schneider KT, Zimmermann A, Kainer F, Friese K, Oberhoffer R.
Prenatal constriction of the fetal ductus arteriosus--related to maternal
pain medication? Z Geburtshilfe Neonatol 2005;209:65-68.

Schneider TA, Budsberg SC.
Plasma and synovial concentrations of carprofen in dogs with chronic
osteoarthritis. Vet Comp Orthop Traumatol 2001;14:19-24.

Shih AC, Robertson S, Isaza N, Pablo L, Davies W.
Comparison between analgesic effects of buprenorphine, carprofen, and
buprenorphine with carprofen for canine ovariohysterectomy. Vet
Anaesth Analg 2008;35:69-79.

Simmons DL, Chandrasekharan NV, Hu D, Roos KL, Tomsik J.
Comments on "acetaminophen and the cyclooxygenase-3 puzzle: sort-
ing out facts, fictions, and uncertainties". J Pharmacol Exp Ther
2005;315:1412-1414; author reply 1415-1416.

Slingsby LS, Jones A, Waterman-Pearson AE.
Use of a new finger-mounted device to compare mechanical nociceptive
thresholds in cats given pethidine or no medication after castration. Res
Vet Sci 2001;70:243-246.

Slingsby LS, Murison PJ, Goossens L, Engelen M, Waterman-Pearson AE.
A comparison between pre-operative carprofen and a long-acting sufent-
anil formulation for analgesia after ovariohysterectomy in dogs. Vet
Anaesth Analg 2006;33:313-327.

Slingsby LS, Waterman-Pearson AE.
Analgesic effects in dogs of carprofen and pethidine together compared
with the effects of either drug alone. Vet Rec 2001;148:441-444.

Sostres C, Gargallo CJ, Arroyo MT, Lanas A.

Adverse effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs, aspirin and coxibs) on upper gastrointestinal tract. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010;24:121-132.

Steffen P, Seeling W, Kunz R, Schuhmacher I, Georgieff M.

Postoperative Analgesie nach endoskopischen abdominalen Operationen. Eine randomisierte Doppelblindstudie zur perioperativen Wirksamkeit von Metamizol. *Chirurg* 1997;68:806-810.

Tacke S, Henke J, Erhardt W.

Schmerztherapie mit Metamizol. *Tierärztl Prax* 2008;36:19-25.

Taylor J, Mellstrom B, Fernaud I, Naranjo JR.

Metamizol potentiates morphine effects on visceral pain and evoked c-Fos immunoreactivity in spinal cord. *Eur J Pharmacol* 1998;351:39-47.

Tempel G, von Hundelshausen B, Reeker W.

The opiate-sparing effect of dipyrone in post-operative pain therapy with morphine using a patient-controlled analgesic system. *Intensive Care Med* 1996;22:1043-7.

Terner JM, Lomas LM, Picker MJ.

Influence of estrous cycle and gonadal hormone depletion on nociception and opioid antinociception in female rats of four strains. *J Pain* 2005;6:372-383.

Tomazetti J, Avila DS, Ferreira AP, Martins JS, Souza FR, Royer C, Rubin MA, Oliveira MR, Bonacorso HG, Martins MA, Zanatta N, Mello CF.

Baker yeast-induced fever in young rats: characterization and validation of an animal model for antipyretics screening. *J Neurosci Methods* 2005;147:29-35.

Tortorici V, Nogueira L, Aponte Y, Vanegas H.

Involvement of cholecystikinin in the opioid tolerance induced by dipyrone (metamizol) microinjections into the periaqueductal gray matter of rats. *Pain* 2004;112:113-120.

Tortorici V, Vanegas H.

Opioid tolerance induced by metamizol (dipyrone) microinjections into the periaqueductal grey of rats. *Eur J Neurosci* 2000;12:4074-4080.

Tortorici V, Vasquez E, Vanegas H.

Naloxone partial reversal of the antinociception produced by dipyrone microinjected into the periaqueductal gray of rats. Possible involvement of medullary off- and on-cells. *Brain Res* 1996;725:106-110.

Vasquez E, Vanegas H.

The antinociceptive effect of PAG-microinjected dipyrone in rats is mediated by endogenous opioids of the rostral ventromedial medulla. *Brain Res* 2000;854:249-252.

Vasseur PB, Johnson AL, Budsberg SC, Linconl JD, Toombs JP, Whitehair JG, Lentz EL.

Randomized, controlled trial of the efficacy of carprofen, a nonsteroidal anti-inflammatory drug, in the treatment of osteoarthritis in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1995;206:807-811.

Vazquez E, Escobar W, Ramirez K, Vanegas H.

A nonopioid analgesic acts upon the PAG-RVM axis to reverse inflammatory hyperalgesia. *Eur J Neurosci* 2007;25:471-479.

Vinogradova EP, Zhukov DA, Batuev AS.

The effects of stages of the estrous cycle on pain thresholds in female white rats. *Neurosci Behav Physiol* 2003;33:269-272.

Vlahov V, Badian M, Verho M, Bacracheva N.

Pharmacokinetics of metamizol metabolites in healthy subjects after a single oral dose of metamizol sodium. *Eur J Clin Pharmacol* 1990;38:61-65.

Waterman AE, Livingston A, Amin A.

Further studies on the antinociceptive activity and respiratory effects of buprenorphine in sheep. *J Vet Pharmacol Ther* 1991;14:230-234.

Watson AD, Nicholson A, Church DB, Pearson MRB.

Use of anti-inflammatory and analgesic drugs in dogs and cats. *Aust Vet J* 1996;74:203-210.

Weiss R, Brauer J, Goertz U, Petry R.

Vergleichende Untersuchungen zur Frage der Absorption und Metabolisierung des Pyrazolonderivates Metamizol nach oraler und intramuskulärer Gabe beim Menschen. *Arzneimittelforschung* 1974;24:345-348.

Welsh EM, Nolan AM.

The effect of abdominal surgery on thresholds to thermal and mechanical stimulation in sheep. *Pain* 1995;60:159-166.

Welsh EM, Nolan AM, Reid J.

Beneficial effects of administering carprofen before surgery in dogs. *Vet Rec* 1997;141:251-253.

Wilson JE, Chandrasekharan NV, Westover KD, Eager KB, Simmons DL.

Determination of expression of cyclooxygenase-1 and -2 isozymes in canine tissues and their differential sensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Vet Res* 2004;65:810-818.

Zylber-Katz E, Caraco Y, Granit L, Levy M.

Dipyrone metabolism in liver disease. *Clin Pharmacol Ther* 1995;58:198-209.

Zylber-Katz E, Granit L, Levy M.

Plasma protein binding of dipyrone metabolites in man. *Eur J Clin Pharmacol* 1985;29:67-71.

Zylber-Katz E, Linder N, Granit L, Levy M.

Excretion of dipyrone metabolites in human breast milk. *Eur J Clin Pharmacol* 1986;30:359-361.

9. Curriculum Vitae

Persönliche Daten

Name: Regula Wuhrmann
Geburtsdatum: 19.05.1982
Heimatort: Meilen, ZH
Zivilstand: ledig

Ausbildung

1989 - 1994 Primarschule Pratteln, BL
1994 - 1998 Progymnasium Pratteln, BL
1998 - 2002 Gymnasium, Maturitätsprüfung Typus B, Muttenz, BL
1999 - 2000 Theodore Roosevelt Highschool School, Des Moines, Iowa, USA
2003 - 2008 Studium der Veterinärmedizin, Universität Zürich
2008 Staatsexamen Universität Zürich

Berufliche Tätigkeiten

2006 – 2008 Spätdienst Kleintierklinik, Tierspital Zürich
2009 – 2010 Doktorandin und Assistentin Abteilung für Anästhesie, Tierspital Zürich
2011 – 2012 Internship Kleintierchirurgie, Tierspital Zürich
2012 Praxis Dr. A.-M. Villars, Lausanne
2012 Praxis Dr. D. Gmür, Lausanne

10. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen, die zur Entstehung dieser Arbeit beigetragen haben, herzlich danken:

Frau Prof. Dr. Regula Bettschart-Wolfensberger für die Übernahme des Referates, die Überlassung des Themas und die sorgfältige Durchsicht des Skripts

Frau Dr. Karin Kalchofner-Guerrero für die freundschaftliche Zusammenarbeit während der klinischen Versuche und die Unterstützung beim Schreiben der Dissertation.

Frau Dr. Sonja Hartnack für die Hilfe bei der statistischen Auswertung der Daten.

Frau med vet Andrea Schwarz für die Durchführung der Anästhesien während der Versuche und die vielen Stunden freundschaftlicher Hilfe.

Frau Dr. Stefanie Feldmann für die Durchführung der Kastrationen während der Versuche.

Frau Dr. Rahel Jud und Dr Stephanie Picek für die Unterstützung während der Versuche.

Der Firma Bayer Animal Health GmbH für die Realisierung der Studie.